

SUR L'ANALGESIE PAR VOIE PERCUTANEE

ETUDE COMPAREE DE L'ACTION DE LA MORPHINE, DE CERTAINS DE SES DERIVES ET SUCCEDANES DE SYNTHESE, ADMINISTRES PAR VOIE PERCUTANEE ET SOUS-CUTANEE

THÈSE

POUR L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 7 février 1958

par

Jean ETCHEVERRY

Pharmacien

JURY

MM. G. VALETTE, Président

M.-M. JANOT, Professeur

A. QUEVAUVILLER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

SUR L'ANALGESIE PAR VOIE PERCUTANEE

ETUDE COMPAREE DE L'ACTION DE LA MORPHINE, DE CERTAINS DE SES DERIVES ET SUCCEDANES DE SYNTHESE, ADMINISTRES PAR VOIE PERCUTANEE ET SOUS-CUTANEE

THÈSE

POUR L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 7 février 1958

par

Jean ETCHEVERRY

Pharmacien

JURY

MM. G. VALETTE, Président

M.-M. JANOT, Professeur

A. QUEVAUVILLER, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. René FABRE, Doyen, C. ✱, ☉ C., *Membre de l'Institut*

R. DELABY, Assesseur, O. ✱, ☉ I.

G. CUVIER, Secrétaire général, ✱, ☉ I.

MM. JEANDEL, Secrétaire, ☉ I. — QUILLIOT, Rédacteur

Mme ESPINASSE, Rédactrice, ☉ I. — Mlle DENNY, Rédactrice,

Mlle BERIL, Rédactrice — Mme CELLIER, Commis, ☉ A.

Mlle MORIN, Commis, ☉ A. — Mlle BIDEAU, Commis — Mme CARON, Commis

PROFESSEURS

MM. FABRE, Membre de l'Institut, C. ✱, ☉ C.	Toxicologie
DELABY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique
DOMANGE, ✱, ☉ I.	Chimie minérale
CRETE, ✱, ☉ I.	Botanique
JANOT, ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique
VALETTE, ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie
BEDEL, ✱, ☉ I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie
PARIS, ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale
GUILLOT, ✱, ☉ I.	Physique
GAUTIER, ✱, ☉ I.	Chimie analytique
Mlle LAMBIN, ✱, ☉ I.	Microbiologie
MM. RAOUL, ☉ I.	Zoologie appliquée
COURTOIS, ✱, ☉ I.	Chimie biologique
N...	Hygiène et Hydrologie
N...	Chimie organique
MORETTE, ✱, ☉ I.	Professeur à titre personnel
TRUHAUT, ✱, ☉ I.	Professeur à titre personnel
CAVIER, ☉ I.	Professeur à titre personnel
MOREAU, ✱, ☉ I.	Professeur sans chaire
GUY, ☉ A.	Professeur sans chaire
GERMAN, ☉ A.	Professeur sans chaire

Doyen honoraire : M. RADAIS, C. ✱, ☉ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DELEPINE, C. ✱, ☉ I. — LEBEAU, C. ✱, ☉ I.
Membres de l'Institut

HERISSEY, C. ✱, ☉ I. — LAUNOY, O. ✱, ☉ I. — FLEURY, O. ✱, ☉ I.

MASCRE, O. ✱, ☉ I. — PICON, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFERENCES

MM. PIETTE, ☉ A.	Sciences naturelles
QUEVAUVILLER, ☉ A.	Sciences naturelles
DAMIENS	Sciences physiques et chimiques
DEYSSON, ☉ A.	Sciences naturelles
MALANGEAU, ☉ A.	Sciences appliquées
FLAHAUT	Sciences physiques et chimiques
J. RENAULT	Sciences physiques et chimiques

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. BORY	Sérologie
BOURDON	Chimie analytique (1 ^{re} année)
CORRIEZ, ☉ I.	Physique
DESVIGNES	Microbiologie
HARISPE, ☉ A.	Chimie générale et pharmaceutique
LECLERC	Chimie biologique
Mlle LONGUEVALLE, ☉ I.	Service des examens de Chimie
MM. MANGEOT, ☉ A.	Chimie (4 ^e année)
PELLERIN	Chimie analytique (2 ^e /3 ^e année)
H. RENAULT, ☉ A.	Chimie analytique (2 ^e /3 ^e année)
SAVEL	Parasitologie
Mlle ROLLEN, ✱, ☉ A.	Biologie végétale

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL, ☉ A.	Chef de Travaux de Pharmacotechnie galénique
Mlle MORIN	Chef de Travaux de Pharmacodynamie
M. LUSINCHI	Chef de Travaux de Pharmacotechnie chimique

BIBLIOTHEQUE

Conservateur : M. GARNIER, ✱, ☉ I.

Bibliothécaires : Mlle LAVAUD, ☉ I.

Mmes DESGRIPPES, ☉ A. — KREHMER, ☉ A.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS ET COLLÈGUES

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VALETTE

*En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance pour la sollicitude avec la-
quelle il a dirigé nos recherches et pour
ses conseils qui furent pour nous les meil-
leurs des encouragements.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M.-M. JANOT

*Qui a bien voulu juger ce travail.
Très respectueux hommage.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. QUEVAUVILLER

*Qui a manifesté à notre égard une bien-
veillante attention.
En témoignage de notre profond respect.*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

A MONSIEUR J. FREYSSINGE

Pour le soutien moral et les encouragements qu'il nous a prodigués.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

LA DOULEUR ET LES ANALGESIQUES

HISTORIQUE

LA DOULEUR

L'ANALGÉSIE

- Principe de l'analgésie
- Mode d'action des analgésiques.

MÉTHODES PHARMACOLOGIQUES D'ÉTUDE DES ANALGÉSQUES

— Généralités :

Principe de l'étude expérimentale des analgésiques

Conditions à réaliser pour la mise en œuvre des méthodes algésimétriques

— Techniques pharmacologiques d'étude des analgésiques :

Méthodes thermiques

Méthodes électriques

Méthodes mécaniques

Méthodes chimiques

Méthodes utilisant d'autres modes de stimulation

Comparaison de ces méthodes

LA PENETRATION PERCUTANEE DES MEDICAMENTS

LA PEAU

- Structure histologique
- Structure physico-chimique

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ABSORPTION CUTANÉE

- Méthodes d'études
- Expérimentation

TRAVAUX PERSONNELS

TECHNIQUE DE D'AMOUR ET SMITH APPLIQUÉE A LA SOURIS

- Rappel du principe
- Description de l'appareil
- Conditions d'expérimentation
- Technique
- Expression des résultats

ADMINISTRATION DES ANALGÉSQUES PAR VOIE PERCUTANÉE

ADMINISTRATION DES ANALGÉSQUES PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS

CONCLUSION

INTRODUCTION

La douleur a toujours affecté l'homme et la recherche des moyens propres à l'atténuer est le souci constant des médecins. La thérapeutique a connu l'usage de remèdes populaires nombreux ; si certains d'entre eux ont vu leur activité confirmée par les pharmacologues et les cliniciens, il en est bien d'autres, par contre, dont les « vertus » restent à démontrer.

C'est le cas, en particulier, de ces liniments, pommades ou emplâtres dits « analgésiques », généralement à base d'opium, de Belladone ou d'autres Solanacées. Lorsqu'on s'interroge sur le mécanisme d'action de ces préparations, on ne peut s'empêcher de se demander si le soulagement qu'elles procurent n'est pas attribuable, en dernier ressort, à des facteurs psychiques plus qu'à une activité pharmacologique caractérisée.

Parler d'analgésie locale nous paraît, en tout état de cause, un abus de langage : « analgésie » signifie atténuation ou suppression de la douleur et l'on sait que la perception de la douleur a pour siège les centres de la base du cerveau. Il ne saurait donc être question d'atteindre ces centres autrement qu'en administrant le médicament par voie générale.

Dans le cas où un médicament administré localement déprime l'excitabilité des terminaisons sensibles ou entrave la conduction des fibres, de toute évidence, les sensations douloureuses, comme toutes les autres, sont atténuées, mais il paraît difficile d'invoquer une action élective du médicament sur les voies centripètes de la douleur. Le phénomène obtenu n'est plus une analgésie mais une anesthésie locale. Toutefois, nous n'envisageons pour le moment que le cas où une substance, appliquée en un territoire déterminé de l'organisme, limite son effet à ce territoire ou à son voisinage immédiat.

Mais il peut arriver que ce médicament soit absorbé par le tissu de revêtement — peau ou muqueuse —, à un degré tel qu'il se répande dans tout l'organisme et parvienne au contact de l'organe récepteur où l'action pharmacologique va se produire. Dans une telle éventua-

lité, on peut parler d'analgésie « par administration locale », étant bien entendu que l'action s'exerce en une région assez éloignée du lieu d'application et, dès lors, n'est plus « locale ».

Tout revient à se demander si, dans le cas des analgésiques appliqués sur la peau sous forme de préparations liquides ou semi-solides, il est possible de réaliser une pénétration assez intense pour obtenir à distance un effet se manifestant par une élévation du seuil de perception douloureuse.

Pour parvenir à ce résultat, nous avons jugé indispensable d'utiliser des analgésiques actifs à faible dose tels que la morphine, quelques-uns de ses dérivés et succédanés de synthèse, et de recourir à des véhicules doués d'un pouvoir de pénétration très intense à travers la peau des animaux. Le choix de ce véhicule a été inspiré par les recherches effectuées au Laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris : nous avons opté pour le para-cymène dont ces essais ont révélé l'absorbabilité cutanée intense.

* *

Au cours de notre travail, nous envisagerons, dans une première partie, les notions générales concernant la douleur et l'analgésie, ainsi que les différentes méthodes d'étude des analgésiques.

La deuxième partie traitera de l'étude de la pénétration percutanée des médicaments et des connaissances actuelles relatives à ce problème.

Enfin, dans la troisième partie, nous exposerons l'objet de nos recherches personnelles : la pénétration percutanée des divers analgésiques envisagés, incorporés au para-cymène. Nous comparerons ces résultats avec ceux que fournissent les mêmes substances administrées par voie sous-cutanée. Nous déduirons de ce parallèle les conclusions qui s'imposent sur l'activité de ces substances selon la voie d'administration considérée et sur l'éventualité d'une application à la thérapeutique des résultats pharmacologiques obtenus.

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches, nous tenons à exprimer notre respectueux attachement à Monsieur le Professeur G. VALETTE qui nous a accepté avec une grande bienveillance dans son laboratoire de la Faculté de Pharmacie de Paris. Nous lui devons le sujet de ce travail qu'il n'a cessé de guider en Maître éclairé et attentif. Ses directives demeurent pour nous un enseignement.

Nous voulons assurer de notre déférente reconnaissance Monsieur le Professeur M.-M. JANOT qui a bien voulu faire partie du jury de notre thèse.

Nous exprimons notre respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER auprès duquel nous avons toujours trouvé l'accueil le plus cordial.

Monsieur le Professeur R. CAVIER nous a donné de précieux conseils dès le début de nos recherches. Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

Nous adressons nos vifs remerciements à Mademoiselle H. MORIN, chef de travaux, et à Monsieur P. ROSSIGNOL, assistant, qui nous ont aimablement dispensé leur temps et leur savoir.

A nos camarades du Laboratoire de Pharmacodynamie dont l'aide cordiale nous a été précieuse au long de ces recherches, nous voulons exprimer notre amitié reconnaissante.

PREMIÈRE PARTIE

LA DOULEUR ET LES ANALGESIQUES

HISTORIQUE

Depuis les temps les plus reculés de l'antiquité, l'homme cherche à vaincre la douleur. Le primitif idolâtre l'associe à la superstition et à la croyance aux esprits du mal et s'efforce de la conjurer par des pratiques de sorcellerie.

L'un des plus anciens textes que l'on connaisse à ce sujet date environ du ^{xxiii}e siècle avant l'ère chrétienne. Retrouvé parmi les tablettes d'argile babyloniennes, il fait allusion au traitement de la douleur par un mélange de poudre de graines de jusquiame et de gomme. Les Grecs eux-mêmes n'ignoraient pas les analgésiques, puisque l'*Odyssée* mentionne une drogue, probablement l'opium, « qui dissipe les chagrins, apaise la colère et apporte l'oubli de toutes misères ».

Il faut cependant parvenir au ⁱer siècle après J.-C. pour voir se préciser quelques acquisitions dans ce domaine. La connaissance des vertus analgésiques de quelques drogues végétales est désormais acquise et tend à se répandre : le « *de Medicina* » de CELSUS, comme les écrits de DIOSCORIDE, apportent d'utiles renseignements descriptifs sur le Pavot, la Jusquiame et le Chanvre indien. Vers la même époque, PLIN L'ANCIEN fait allusion aux propriétés analgésiques de la Mandragore.

Au Moyen Age, c'est aux Arabes que revient le mérite de recueillir et de codifier les connaissances médicales de leurs contemporains. En 1670, SYDENHAM, médecin anglais, donne une formule du Laudanum, préparation alcoolique à base d'opium et, au siècle suivant, la pharmacopée anglaise connaît l'élixir parégorique et la poudre de Dower.

Ainsi, à la fin du ^{xviii}e siècle, les principales drogues connues pour soulager la douleur étaient l'Opium, la Mandragore, la Jusquiame, utilisées sous la même forme qu'à l'époque des Egyptiens, des Grecs et des Romains. Aucun progrès n'avait été réalisé dans ce domaine : l'administration des drogues à l'état brut donnait lieu à des résultats fort irréguliers et l'on ignorait toujours la nature chimique des principes actifs.

DEROSNE, en 1803, prépare un « sel d'opium », mélange de morphine et de codéine. En 1816, SERTÜRNER, jeune pharmacien allemand, isole pour la première fois de l'opium un produit cristallisé qu'il appelle morphine. Ce fait inaugure toute une série de découvertes analogues : durant les quarante années suivantes, on parvient à extraire successivement la codéine, la thébaïne, la papavérine.

La synthèse de l'urée, en 1828, marque un progrès considérable avec la découverte de la chimie organique de synthèse. La fin du XIX^e siècle voit apparaître la série des antalgiques avec l'antipyrine, le pyramidon et enfin l'aspirine. A la même époque, on parvient à obtenir par synthèse partielle d'assez nombreux dérivés de structure morphinique : diamorphine, hydromorphone, hydrocodone, dihydron, etc. Cependant l'administration des opiacés provoque parfois des phénomènes d'accoutumance ou de toxicomanie ; aussi les chimistes sont-ils conduits à préparer des dérivés de formule différente de celle de la morphine, sans obtenir cependant la disparition des effets secondaires et des inconvénients inhérents à l'usage des médicaments dits « stupéfiants ».

Au fur et à mesure de ces découvertes, s'élaborent des méthodes pharmacologiques d'essais des analgésiques : depuis le début de ce siècle, la pharmacodynamie progresse et, avec elle, se développent les recherches expérimentales sur l'animal tandis que les observations cliniques sont menées en parallèle.

* *

Telle est, brièvement résumée, l'évolution de la question des analgésiques à travers l'histoire. Avant d'aborder l'objet de nos recherches personnelles, il nous paraît intéressant de délimiter l'état de nos connaissances actuelles relatives à ce problème. Cette première partie de notre travail envisagera donc successivement :

- la notion de douleur et son aspect en physiologie ;
 - la notion d'analgésie et le mode d'action des analgésiques ;
 - les méthodes expérimentales d'étude des analgésiques
-

CHAPITRE I

LA DOULEUR

L'étude de la douleur a préoccupé de nombreux physiologistes et cliniciens. Nous nous bornerons ici à en donner une vue très schématique et renverrons pour plus ample documentation, à LERICHE (1937 et 1953), BAUDOIN (1938 et 1951), HENAEGE-OGILVIE et coll. (1950), MORHARDT (1951). Nous nous devons également de signaler les récentes publications de ALAJOUANINE (1957) et BEECHER (1957).

La douleur est un phénomène de conscience de type affectif. En tant que symptôme subjectif, elle se prête mal à une description précise. Cette réaction psychique s'accompagne d'une série de perturbations physiologiques et physico-chimiques qui peuvent donner lieu à une étude expérimentale. Son essence est inconnue, mais on s'accorde à admettre qu'une douleur périphérique tire son origine, au niveau de l'organe meurtri, d'une perturbation physiologique ascendante se propageant vers les centres nerveux encéphaliques. L'influx afférent chemine en empruntant successivement : le nerf sensitif, les racines rachidiennes postérieures, la substance blanche de la moelle, le bulbe et les pédoncules cérébraux jusqu'au thalamus par la voie du faisceau spino-thalamique de Dérjérine, puis le thalamus jusqu'au cortex en suivant le faisceau thalamo-cortical. C'est donc au niveau de ces deux derniers centres thalamique et cortical et non à la périphérie que s'élabore la douleur. Au cours de ce trajet s'insèrent des systèmes régulateurs, connus de façon indirecte, qui modifient le seuil douloureux, en dehors de toute participation de la conscience.

Les divers mécanismes de la douleur physique se situent à des niveaux que l'on peut diviser en :

- éléments périphériques, purement physiologiques, qui s'étendent de la périphérie au thalamus exclusivement ;
- éléments centraux, psycho-physiologiques, au niveau desquels l'excitation transmise par l'influx se transforme en sensation.

On trouve dans la peau des terminaisons nerveuses sensibles, réceptrices des excitations périphériques, dont les extrémités constituent au niveau de l'épiderme des points étroitement juxtaposés, si bien que certains auteurs parlent de la « mosaïque sensitive de la peau ». Ces récepteurs sont sélectifs pour une modalité donnée de stimulation et l'on a pu distinguer des points de chaud, de froid, de contact, de douleur, mais la question est débattue de savoir si ces points sensitifs fonctionnellement différenciés correspondent à des terminaisons morphologiquement différentes. Les points de douleur, mis en évidence par VON FREY en 1891, sont les plus denses et on note leur inégale répartition suivant les régions.

LEWIS prétend que la douleur est consécutive à une lésion des cellules épidermiques qui sécrèteraient une « substance H » que KWIATKOWSKY (1943) identifie à l'histamine. ROSENTHAL et coll. (1939 et 1943) voient par ailleurs dans cet agent chimique un excitant des récepteurs périphériques et signalent la richesse en histamine des fibres nerveuses sensorielles. D'autres auteurs dont FLECKENSTEIN attribuent le mécanisme fondamental du déclenchement périphérique de la douleur à une inhibition des oxydations cellulaires et à un trouble de la structure de la membrane conduisant à une dépolarisation. Quoi qu'il en soit, un influx est alors décelable au niveau des fibres périphériques minces, non myélinisées, dont le rôle dans la conduction des sensations douloureuses a été nettement démontré. ADRIAN prouve que la stimulation du système sensitif a pour effet l'émission d'un train d'impulsions centripètes formé par un nombre plus ou moins grand d'oscillations électriques dont GORDON et coll. (1943) ont pu mesurer approximativement la vitesse de propagation.

Dans la moelle épinière, le trajet des fibres de la douleur peut être identifié, car on note à ce niveau une dissociation anatomique complète des voies afférentes en faisceaux nettement différenciés correspondant à chaque modalité sensitive. Comme nous l'avons dit plus haut, le faisceau principal de la douleur porte le nom de « faisceau spino-thalamique » ou faisceau de Déjérine.

L'influx aborde ensuite les éléments centraux du système nerveux formés par le thalamus et le cortex, et c'est là que se manifeste la douleur sous son aspect conscient. L'importance de ces centres est considérable car les variations de la sensibilité douloureuse ne s'expliquent que par le caractère variable de leur réceptivité. Le thalamus est considéré comme l'organe de l'intégration sensitive ; à son niveau, on n'observe plus la dissociation topographique des voies centripètes correspondant à chacune des modalités sensibles, à tel point que dans le « syndrome thalamique », caractérisé par un hyperfonctionnement du thalamus, le simple contact peut être ressenti comme une

douleur. On ne sait si les afférences parviennent au cortex, en dépit des travaux d'ADRIAN (1943) qui a étudié la topographie des régions de projection de la sensibilité au niveau de l'écorce cérébrale. Nos connaissances objectives sur les mécanismes centraux de la douleur demeurent encore très obscures. Il y a tout lieu d'espérer cependant que les progrès de la neuro-chirurgie permettront d'éclaircir ces données.

LERICHE (1937) pense qu'il y a lieu de dégager le facteur individuel dans les manifestations de la douleur physique : certains éprouvent vivement une douleur alors que, pour un même stimulus, d'autres ressentent seulement une impression désagréable mais fugace. C'est autant la personnalité humorale et vasomotrice du sujet que l'excitant qui fixe l'allure du phénomène. Aussi doit-on comprendre que le nerf sensitif, malgré ses apparences d'unité morphologique, ne correspond certainement pas à une unité physiologique.

CHAPITRE II

L'ANALGESIE

I. — PRINCIPE DE L'ANALGESIE

L'analgésie consiste en la suppression ou l'atténuation de la sensation de douleur et, bien avant l'époque où le chant du poète latin se faisait entendre : « *Divinum est opus sedare dolorem* » (LUCRÈCE), cette recherche était la préoccupation constante des médecins. D'innombrables travaux ont été réalisés depuis le début de ce siècle : ils donnent pour la plupart des résultats intéressants mais n'aboutissent pas encore à des conclusions susceptibles d'être généralisées.

Parfois les propriétés analgésiques de certains dérivés se sont révélées fortuitement ou du moins sans que l'on ait cherché dans leur réalisation à imiter la structure de la morphine, leur modèle naturel : FREUND et coll. (1916), FOURNEAU (1938).

On ne saurait parler d'analgésie sans évoquer la notion de seuil de la douleur : un stimulus douloureux est reconnu comme tel lorsqu'il est de nature à provoquer un influx nerveux sensitif, dans des conditions déterminées qui seront mentionnées plus loin. Cependant, le degré de la douleur, mais aussi son existence même, est conditionnée par l'intensité de ce stimulus. En deçà d'une certaine intensité, l'influx nerveux ne se produit pas et, par tâtonnements, on parvient à établir la plus petite intensité du stimulus capable de produire une sensation de douleur : c'est ce qu'on a coutume d'appeler le seuil douloureux. Pour un même individu il est généralement constant, mais on note des différences considérables d'un sujet à l'autre.

BEECHER (1957) a publié une étude détaillée des facteurs susceptibles de faire varier le seuil de la douleur :

- l'âge du sujet joue un rôle important et on a pu constater chez l'animal que les individus les plus jeunes sont les plus sensibles ;

- le sexe n'exerce généralement aucune influence ;
- la race est déterminante chez l'animal comme chez l'Homme et, dans les études expérimentales de la douleur comme dans les autres domaines de la psycho-physiologie et de la pharmacodynamie, il est indispensable d'opérer sur des lots homogènes d'animaux ;
- des facteurs internes doivent être également soulignés : les variations de l'irrigation sanguine, particulièrement dans la région stimulée, la température de la peau, souvent liée à la circulation, le fonctionnement du système nerveux autonome ;
- des facteurs externes tels que la température ambiante ;
- la fréquence des stimulations.

Le critère même de l'analgésie repose sur l'élévation du seuil de la douleur. Nous avons vu précédemment que les perceptions sensibles exigent le fonctionnement de plusieurs structures : récepteurs spécifiques, fibres nerveuses conductrices, synapses, centre nerveux encéphalique, indispensable pour que la sensation se produise. BATTERMANN et HIMMELSBACH (1943) attribuent l'analgésie à une interruption ou à une diminution des sensations de douleur afférentes à la région thalamique, ou à une action inhibitrice sur les synapses. C'est donc à ces niveaux qu'agit, semble-t-il, l'analgésique et, actuellement, on ne connaît pas d'analgésique spécifique agissant en dehors des centres.

Rappelons que, en raison de leur domaine d'action et de leurs effets, les analgésiques doivent être distingués :

- des anesthésiques généraux qui abolissent toutes les catégories de sensations alors que les analgésiques n'atténuent que les sensations douloureuses ;
- des anesthésiques locaux qui affectent l'excitabilité des récepteurs ou des fibres sensibles ;
- des antithermiques analgésiques, du type acide acétylsalicylique ;
- des hypnotiques qui agissent électivement, directement ou non, sur les centres du sommeil ;
- des antispasmodiques et anticontracturants, dont l'action se manifeste par un relâchement de la fibre musculaire.

Avec WOLFF et coll. (1940), on peut remarquer que les effets analgésiques ne sont pas proportionnels aux doses administrées : il existe, pour chaque produit, une dose au delà de laquelle on n'obtient pas d'accroissement de l'effet. Ce phénomène correspond, selon GOODELL, à une « saturation chimique ». Il s'explique par le fait que

l'élimination de l'analgésique croît en fonction de sa concentration sanguine, assurant ainsi une sorte de mécanisme régulateur.

De plus, l'activité des analgésiques dépend étroitement de leur voie d'administration. Absorbés par voie digestive, ils sont partiellement transformés au niveau du foie et leur effet s'en trouve amoindri. ERCOLI et coll. (1945), qui ont comparé leur efficacité par diverses voies, obtiennent par administration sous-cutanée les résultats les plus satisfaisants, notamment en ce qui concerne la durée de l'analgésie. Ceci s'explique par le fait que le médicament n'est pas inactivé par le foie. JACKSON (1952) fait cette même remarque chez le Rat, BIANCHI et coll. (1954) chez la Souris.

II. — MODE D'ACTION DES ANALGESIQUES

Le problème des analgésiques serait singulièrement éclairci si l'on pouvait expliquer leur mode d'action : mais, selon l'aveu de KRUEGER et coll. (1941), « le lieu et le mode d'action de la morphine sont encore inconnus ». Des hypothèses se font jour, attribuant l'effet des analgésiques les unes à l'action dépressive psychique, les autres à une hypersécrétion d'adrénaline, d'autres enfin à un mécanisme cholinergique.

Pour BAUDOIN (1951), les analgésiques agissent en déprimant le « centre de la douleur », sans qu'on puisse préciser en quels points du système nerveux porte l'action du produit. HOUDE et WIKLER (1951) localisent cette action dépressive au niveau de la moelle et, de plus, attribuent un hyperfonctionnement aux mécanismes supraspinaux inhibiteurs. D'après HARDY, WOLFF et GOODELL (1940) et KEELE (1952), la sédation de la douleur serait obtenue en provoquant chez le sujet un état léthargique et en influant sur la réaction par une sorte de leucotomie pharmacologique réversible, analogue à la leucotomie chirurgicale. De même WOLFF et coll. (1940) attribuent l'action analgésique de la morphine non seulement à une dépression de la sensation, mais encore et surtout à celle de la réaction émotive. Leur hypothèse est que cette action résulte moins de l'atteinte de la perception que d'une dépression des réactions psychiques et somatiques à la douleur.

Récemment, PUHARICH et coll. (1947), FRIEND et coll. (1948), et SZERB et coll. (1951) ont suggéré que l'analgésie est le résultat d'une sécrétion d'adrénaline. Cette hypothèse est fondée sur la remarque que, chez le Chien et le Rat, l'augmentation du seuil de réaction à

la douleur après administration de morphine, de méthadone ou de péthidine, est moins manifeste après surrénalectomie. Les travaux de JACOB et SZERB (1952) et de MILLER, GEORGE et coll. (1955) confirment ces expériences. De plus, les sympathomimétiques élèvent le seuil de la douleur chez le Chien et le Chat (KIESSIG et coll., 1941, FELLOWS et coll., 1948) et potentialisent l'effet de la morphine et de la péthidine chez l'Homme comme l'ont observé IVY et coll. (1944) et NICKERSON et coll. (1947). WATTS (1951) va même jusqu'à prétendre que le degré d'hyperglycémie qui résulte de la sécrétion d'adrénaline provoquée par l'administration de méthadone, est proportionnel au pouvoir analgésique de ce produit. On peut déduire de ces observations l'existence d'un mécanisme adrénergique, mais cette hypothèse n'est pas communément admise : GROSS et coll. (1948) n'observent pas d'augmentation du taux sanguin d'adrénaline après administration de morphine et DAVID et coll. (1952) signalent que certains sympatholytiques n'atténuent pas l'effet analgésique provoqué par l'injection de morphine chez le Rat ou de méthadone chez le Chien.

VOGT (1954) a démontré l'existence d'adrénaline et de nor-adrénaline au niveau des centres encéphaliques, en particulier dans l'hypothalamus, et a établi que la morphine en provoque la disparition. On est en droit de croire qu'une telle libération d'adrénaline est capable d'exercer des effets centraux, dont l'analgésie, plus intenses qu'une adrénalino-sécrétion surrénalienne.

D'autres hypothèses enfin, émises par BERNHEIM et coll. (1936), SLAUGHTER et coll. (1940) et FROMMEL (1951), attribuent en partie l'action de la morphine à des activités acétylcholiniques. En effet, par son activité anticholinestérasique, la morphine pourrait provoquer une accumulation d'acétylcholine au niveau des synapses dont elle perturberait les fonctions, créant par là une analgésie. De plus la prostigmine, qui potentialise l'acétylcholine, accroît l'action analgésique de la morphine ; cette synergie autorise à attribuer à l'acétylcholine un rôle dans la genèse de l'analgésie morphinique. Enfin l'atropine, antagoniste de l'acétylcholine, diminue le pouvoir analgésique de la morphine, ce qui confirmerait l'intervention de l'acétylcholine dans le mécanisme de l'analgésie.

Le mécanisme d'action de la morphine pourrait être éclairci par la localisation de cette substance dans l'organisme. Divers auteurs : FAVARGER (1940), ELLIOTT et coll. (1949), BECKETT (1952) et MILLER et ELLIOTT (1955) ont étudié la concentration tissulaire d'analgésiques marqués au carbone 14 chez l'animal en fonction de leur activité pharmacologique. FAVARGER observe que, dans moins de la moitié des cas, on trouve de la morphine libre dans le cerveau alors que BECKETT ne détecte aucune accumulation de radioactivité au niveau du sys-

tème nerveux central ou de l'une de ses portions. Par contre, ELLIOTT souligne que la méthadone s'accumule au niveau des surrénales, ce qui confirmerait le rôle de relais attribué à cet organe au cours de l'analgésie.

De même le phénomène de toxicomanie, fréquemment observé à la suite de l'administration des analgésiques, n'a donné lieu à aucune explication valable. L'expérimentation sur l'animal (HAZARD, 1950 ; LÉVY et coll., 1950) a seulement permis de vérifier que l'organisme développe progressivement ses moyens de défense, soit en diminuant la quantité de toxique en action, soit en modifiant la sensibilité de la cellule réceptive (MERCIER, 1956).

Selon FICHTENBERGER (1946), la Souris présenterait un phénomène d'accoutumance très atténué vis-à-vis de la morphine. En effet, chez cet animal, cette substance ne subit pas de modification rapide et l'oxydimorphine se transforme rapidement en une substance moins toxique qu'elle-même.

Au terme de cette étude, on peut constater que nous en sommes encore réduits à des hypothèses pour expliquer le mécanisme d'action des analgésiques. Une théorie générale n'a pu encore se faire jour. Aussi convient-il d'observer une certaine prudence dans ces affirmations car chacune d'elles ne rend compte que d'une partie du phénomène en question.

CHAPITRE III

METHODES PHARMACOLOGIQUES D'ETUDE DES ANALGESIQUES

En dépit de l'imprécision de nos connaissances relatives au mode d'action des analgésiques, des essais qualitatifs et quantitatifs ont été réalisés, afin de constater si une substance peut être considérée comme analgésique et, dans l'affirmative, de délimiter son activité par comparaison avec des analgésiques connus.

SECTION I

GENERALITES

A) PRINCIPE DE L'ETUDE EXPERIMENTALE DES ANALGESIQUES

Diverses méthodes pharmacologiques sont pratiquées en vue de cette étude chez l'animal. Leur principe se résume en deux points essentiels : provoquer une douleur expérimentale et obtenir, par administration d'une substance supposée analgésique, un abaissement du seuil de la douleur.

D'après LERICHE (1937), on peut difficilement extrapoler les résultats et les appliquer à l'homme car la douleur expérimentale et la « douleur-maladie » ne sont pas assimilables : la douleur-maladie n'est pas le résultat d'une brève excitation qui se répète et ne semble pas obéir aux lois habituelles de l'excitation des nerfs sensitifs.

De plus, les analgésiques n'exercent pas une action uniforme sur les différentes espèces animales. Le degré de sensibilité consciente augmente avec le développement du cerveau : ainsi, pour obtenir un effet caractéristique chez la Grenouille, il faut utiliser 200 à 600 fois la dose thérapeutique active chez l'homme : BUCHEL et coll. (1949).

Enfin les résultats obtenus divergent, et parfois de manière assez considérable, car il est difficile de provoquer des états douloureux ayant exactement le même degré d'intensité, et de trouver des animaux qui répondent à la douleur d'une manière uniforme. Compte tenu de ces remarques, il faut reconnaître que ces méthodes sont d'un grand secours pour l'étude des analgésiques. Elles seules permettent de présumer de la valeur thérapeutique d'un nouvel agent, mais en tout état de cause, leurs résultats doivent être révisés à la lumière d'observations cliniques.

B) CONDITIONS A REALISER POUR LA MISE EN ŒUVRE DES METHODES ALGESIMETRIQUES

Dans l'application d'une méthode algésimétrique, trois facteurs demandent à être précisés :

- sélection des champs réceptifs ;
- application d'un stimulus ;
- obtention d'une réponse.

1. SÉLECTION DES CHAMPS RÉCEPTIFS

Selon GOETZL et coll. (1943), le champ réceptif doit répondre à certaines conditions :

- il doit posséder des récepteurs de douleur spécifiques et immédiatement accessibles à l'expérimentation ;
- il doit être exposé le moins possible aux influences extérieures ;
- il doit résister, sans éprouver de dommage, à la répétition des stimulations ;
- il doit permettre une extrapolation facile de l'expérimentation animale à l'expérimentation humaine.

Parmi les champs réceptifs les plus couramment utilisés, nous pouvons citer :

a) La peau qui possède des récepteurs de douleur spécifiques, mais disposés de telle sorte que des stimulations répétées atteignent les récepteurs d'autres systèmes afférents. Les facteurs externes auxquels elle est soumise (température, humidité) peuvent être difficilement maintenus constants. Il en est de même des facteurs internes comme le tonus vasculaire.

b) La pulpe dentaire qui a également ses récepteurs spécifiques. Accessible à toutes sortes de stimulation, elle ne subit que des influences variables internes négligeables. Elle s'altère peu à condition que le stimulus électrique auquel elle est soumise ne soit pas trop intense.

c) La cornée, dont les récepteurs de douleur sont également spécifiques. Elle n'est guère sujette aux influences internes ou externes. Cependant sa faible résistance aux stimulations répétées en interdit l'utilisation chez l'homme.

d) Les muqueuses buccale ou rectale qui ne peuvent être stimulées sans que d'autres systèmes afférents le soient également. Elles servent plus fréquemment de champ d'expérience à l'étude des anesthésiques locaux.

e) La paroi intestinale qui constitue un champ peu accessible ; elle subit l'influence de facteurs incontrôlés et se prête mal à des mesures quantitatives.

2. APPLICATION D'UN STIMULUS

On ne connaît pas de stimulus spécifique bien établi pour un champ déterminé et la plupart des méthodes utilisent en fait des excitants non spécifiques. Cependant toute stimulation doit répondre à un certain nombre de critères qui ont été précisés par GOETZL et coll. (1943) :

- l'intensité du stimulus doit être mesurable en unités connues ;
- l'unité qui sert à mesurer ce stimulus doit être inférieure au plus petit accroissement d'intensité se traduisant par une augmentation de la sensation ou des réflexes ;
- l'intensité du stimulus doit être maintenue constante pendant toute la durée de la stimulation : il est donc nécessaire qu'elle atteigne le plus vite possible le niveau désiré et qu'elle revienne de même au niveau de départ ;
- le stimulus doit pouvoir s'appliquer à des récepteurs de douleurs isolés et ne doit pas atteindre simultanément les terminaisons nerveuses de tout autre système afférent ;
- le stimulus ne doit pas provoquer de modification des tissus lors d'une répétition prolongée ;
- le stimulus doit être fidèle : ses caractéristiques doivent pouvoir être maintenues constantes au cours de différentes expériences ;
- la durée de la stimulation doit être constante et mesurable ; les facteurs tels que la fatigabilité des organes récepteurs et toutes influences auxquelles ils sont soumis doivent être envisagés en dehors du choix de la durée et de l'intensité.

Il existe divers modes de stimulation qui dépendent de la nature de l'excitant choisi. Les plus fréquemment utilisés sont de nature thermique, électrique, mécanique ou chimique.

Les stimuli thermiques ont recours à la chaleur qui peut s'appliquer par conduction ou par irradiation. En raison des difficultés de mesure de la quantité de chaleur que constitue le stimulus, il est plus simple de se référer à la quantité de chaleur émise par la source calorifique. Cependant la température du champ récepteur ne dépend pas uniquement de cette quantité, mais aussi des différentes réactions homéostatiques à l'intérieur du champ, par exemple la vasodilatation. L'expérience montre que ce mode de stimulation ne peut être répété au delà d'une certaine fréquence sans causer de lésions cutanées plus ou moins profondes.

Les stimuli électriques ont recours au courant faradique, de haute fréquence ou aux décharges de condensateur. Ils se mesurent en volts ou en ampères. La nature du mode de stimulation détermine la durée et l'uniformité des répétitions.

Ces deux modes de stimulation conduisent à des méthodes extrêmement souples et se prêtent de manière très satisfaisante à des mesures précises.

Les stimuli mécaniques consistent en l'application d'une pression exercée sur la peau ou d'une distension de la paroi intestinale. Leur intensité n'est pas constante car le maximum est obtenu graduellement et en un temps variable. De plus, ces stimuli atteignent rarement des récepteurs de douleur isolés. En raison de ces divers inconvénients, ils tendent à être remplacés par les modes de stimulation thermique ou électrique précédemment décrits.

Les stimuli chimiques présentent également peu d'intérêt. En effet, il est difficile de faire varier leur intensité dont la valeur maximum n'est atteinte qu'après un certain laps de temps. De plus, cette intensité ne peut être maintenue constante pendant l'application, en raison d'interréactions continues entre l'agent chimique et les tissus avec lesquels ils est en contact. Certains d'entre eux sont irritants et ne peuvent être renouvelés sur un même animal sans occasionner des lésions irréversibles.

Ces divers modes de stimulation, dont nous n'avons cité que les plus couramment utilisés, permettent un classement des méthodes algésimétriques que nous décrirons ultérieurement.

3. OBTENTION D'UNE RÉPONSE

Comme le dit JACOB (1954), la réponse la plus objective serait l'enregistrement électrique, à l'un ou l'autre niveau des voies de la perception, des perturbations provoquées par le stimulus douloureux. Cependant ces perturbations sont encore trop mal connues, trop délicates à interpréter, et l'expérimentateur est contraint de s'en tenir

à des réponses objectives très diverses qui témoignent de l'efficacité du stimulus. Elles doivent être concomitantes de la perception de la douleur et suffisamment nettes pour ne donner lieu à aucune ambiguïté. Elles sont cependant soumises aux variations de l'appréciation personnelle ; aussi est-il nécessaire que les résultats soient enregistrés par le même expérimentateur. Parfois la réaction est progressive (IRWIN et coll., 1951 ; HOUDE et coll., 1951), donc plus difficile à interpréter : pour obtenir des seuils nets, il est préférable d'observer des réactions présentant un caractère de tout ou rien.

La nature de la réaction dépend du mécanisme neurologique qui la commande. On a observé (GOETZL et coll., 1943) que plus la stimulation est intense, plus haut se situent les centres nerveux inclus dans le réflexe. Il existe cependant, pour chaque réflexe, un seuil particulier, caractéristique de chaque espèce animale. En dépit de leurs variétés, les réactions ont été divisées en deux catégories :

- les réflexes de fuite, de combat, de lèchement, de cris, qui intéressent des groupes neuromusculaires distants de la région stimulée ;
- la rétraction de la queue, la contraction des muscles cutanés dorsaux ou faciaux qui constituent des réactions purement locales.

La première série de réflexes correspond à une certaine complexité et à une organisation supraspinale prépondérante. Ils semblent plus sensibles à la morphine que les réflexes simples, bien que ceux-ci exigent l'intervention de la moelle, comme l'ont prouvé les travaux de HOUDE et coll. (1951). Quel que soit le réflexe choisi, on ne sait à quel moment survient la douleur si bien qu'il est incorrect de parler de seuil de douleur lorsqu'il s'agit seulement du seuil de réaction à la perception du stimulus.

Indépendamment du réflexe choisi, la réponse doit être constante : cette caractéristique est indispensable lorsqu'on suit dans le temps l'évolution du seuil de réaction chez un même animal. Parfois la répétition des expositions aux stimuli nociceptifs conduit à une dépression plus ou moins prolongée de la réponse. En conséquence, il convient de s'en tenir à une valeur de la fréquence qui ne provoque pas cette dépression.

* * *

Certains auteurs : GOETZ et coll. (1943), BRODIE et coll. (1952), BEECHER (1957), ont recherché les critères d'une méthode algésimétrique idéale :

- elle doit permettre d'établir une relation certaine entre une stimulation physique mesurable et le seuil de la douleur ;

- elle doit intéresser une région de l'organisme où les variations neuro-histologiques sont minimum d'un individu à l'autre ;
- elle doit permettre une répétition de stimuli supra-liminaires sans occasionner de lésion tissulaire ;
- elle doit éviter de provoquer, en même temps, des sensations autres que les sensations douloureuses ;
- elle doit être suffisamment sensible pour permettre l'étude pharmacologique d'analgésiques mineurs ;
- elle doit être fidèle, c'est-à-dire provoquer une réponse uniforme et définie ;
- elle doit fournir des renseignements quantitatifs sur la plus petite différence d'intensité discernable pour un stimulus donné ;
- elle doit pouvoir s'appliquer aussi bien à l'homme qu'aux animaux.

SECTION II

TECHNIQUES PHARMACOLOGIQUES D'ETUDE DES ANALGESIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est d'après la nature du stimulus que l'on a établi une classification des méthodes d'étude des analgésiques. Nous envisagerons successivement :

- les méthodes thermiques ;
- les méthodes électriques ;
- les méthodes mécaniques ;
- les méthodes chimiques ;
- enfin quelques méthodes fondées sur divers autres modes de stimulation.

A) METHODES THERMIQUES

C'est GOLDSCHIEDER (1884) qui, le premier, utilisa la chaleur comme stimulus thermoalgésique. Il préconise l'application d'objets chauds sur la peau ou l'immersion d'un membre dans l'eau chaude, mais ces suggestions constituent un faible apport à l'étude de la détermination quantitative du seuil douloureux. De nombreux auteurs l'ont suivi et chacun apporta une amélioration aux méthodes pré-existantes. Actuellement, on a recours à la chaleur de conduction ou à la chaleur irradiée : ces deux modalités permettent une distinction parmi les méthodes thermiques.

1. MÉTHODES THERMIQUES DE CONTACT

Ces méthodes s'inspirent du principe établi par WOOLFE et MAC DONALD en 1944. Ces auteurs placent une souris sur une plaque métallique chauffante qu'ils maintiennent à la température de 45° C. Un cylindre de verre, retourné sur la plaque, limite les évolutions de l'animal. On chauffe ensuite progressivement la plaque. Jusqu'à 50° C. on peut observer diverses réactions chez certains individus. A 55° C. la plupart des souris réagissent en un temps inférieur à 30 secondes. A 60° C. cette réaction a lieu en moins de 20 secondes. La souris manifeste alors son inconfort en se dressant sur ses pattes arrière, en léchant ses pattes avant ou en soufflant dessus ; si l'exposition continue, la souris s'agite et saute de manière désordonnée. Le mouvement des pattes arrière est considéré comme le critère maximum. Selon HERR et coll. (1950), la réaction de lèchement des pattes antérieures ou du corps est le réflexe adopté. On fait croître la température par paliers de 5 degrés, sans dépasser 70° C, température au delà de laquelle les surfaces épidermiques portantes subissent des brûlures.

Cette technique a été reprise par MAC DONALD et coll. (1946), qui préfèrent maintenir la température constante à 56° C. Le temps d'exposition à cette température donne une évaluation du seuil de réaction à la douleur. Lorsqu'une souris ne réagit pas après 30 secondes, on estime son analgésie « totale » (JACOB et SZERB, 1952) et, pour éviter des lésions, on interrompt l'exposition.

L'appareillage comporte une plaque disposée sur un récipient muni d'un réfrigérant à reflux, chauffé par un réchaud électrique et contenant de l'acétone et du formiate d'éthyle (CHEN et coll., 1951). L'ébullition de ce mélange en circuit fermé maintient la température constante à 56° C. Pour éviter les refroidissements par l'air ambiant, ADAMI et coll. (1956) ont modifié le dispositif de telle sorte que ces vapeurs circulent dans une double paroi du cylindre.

Selon JACOB et GRASSI GIALDRONI (1953), la valeur du temps de réaction fournie par la première détermination ne peut être utilisée comme témoin car elle est inférieure aux suivantes. Ces auteurs font également remarquer que le seuil augmente avec la fréquence des expositions : un intervalle de 15 minutes est donc exigé entre 2 lectures consécutives. Dans ces conditions, on n'observe pas de variation notable dans le temps : EDDY, FUHRMEISTER-TOUCHBERRY et coll. (1950), LESPAGNOL et coll. (1950) et MERCIER et coll. (1952 et 1954) limitent la durée des essais à une heure trois quarts.

EDDY et LEIMBACH (1953) ont appliqué cette méthode à 2.000 souris. Ils remarquent des variations individuelles assez notables et esti-

ment le temps de réaction initial moyen à 10,5 secondes $\pm$ 3,5 secondes.

BOISSIER et coll. (1956) et ANGIBEAUD et coll. (1956) ont fait une étude critique de cette technique. Ces derniers auteurs ont adopté la méthode originelle de WOOLFE et MAC DONALD en faisant croître progressivement la température et en notant cette fois la température à laquelle la souris réagit.

La Souris est généralement l'animal de choix. Cependant HILDEBRANDT (1934) applique ce test au Cobaye dont il stimule la peau dénudée avec un récipient contenant de l'eau à une température variant entre 45° C et 50° C. Le réflexe obtenu est un cri.

Ces diverses méthodes présentent l'inconvénient de superposer aux sensations de douleur des sensations tactiles inhérentes à la technique.

2. MÉTHODES THERMIQUES PAR IRRADIATION

C'est à ALRUTZ que revient le mérite d'avoir signalé en 1897, la chaleur irradiante comme mode de stimulation. SONNE (1921) utilise les rayons solaires comme source calorifique, mais c'est seulement en 1937 qu'OPPEL et coll. révèlent que l'irradiation peut être appliquée quantitativement à la sensation de la douleur. Dès 1940, les efforts se multiplient pour adapter diverses méthodes à la mesure du seuil. Citons en particulier le travail fondamental de HARDY, WOLFF et GOODELL (1940 et 1943).

Ces techniques se proposent le même but : concentrer les rayons d'une source calorifique sur une surface déterminée de la peau. Selon WINDER, PFEIFFER et MAISON (1946) et WOLFF et HARDY (1947), la chaleur radiante serait le stimulus le plus sélectif des récepteurs douloureux ; vis-à-vis des autres modes de stimulation, elle présente l'avantage de ne provoquer aucune sensation tactile.

La méthode de Hardy était conçue pour l'expérimentation humaine mais fut très rapidement adaptée à l'animal. Nous décrirons ultérieurement, à propos des détails techniques concernant la méthode de d'Amour et Smith, l'appareil destiné à utiliser ce mode de stimulation. Mentionnons seulement que la source calorifique est généralement une lampe à filament ou une lampe infra-rouge (HAAS et coll., 1953) dont les rayons sont concentrés par un système de lentilles biconvexes. Un rhéostat permet de régler l'intensité du courant. Sur le trajet du flux calorifique, un volet automatique ou actionné à la main limite la surface de l'exposition.

Certains auteurs (HARDY, WOLFF et GOODELL, 1940 ; WINDER et coll., 1946 ; HOUDE et WIKLER, 1951) préconisent l'application du

stimulus calorifique sur la peau préalablement noircie avec de l'encre de Chine : ce procédé permet d'obtenir des seuils plus bas, par transformation de l'énergie irradiée en énergie calorifique.

Les méthodes thermiques par irradiation se distinguent entre elles par la nature de la variable utilisée. Dans la méthode originale de HARDY, WOLFF et GOODELL (1940), la durée de l'exposition est maintenue constante ; l'intensité est la variable adoptée pour déterminer le seuil de réaction. D'AMOUR et SMITH (1941) au contraire mesurent le temps d'exposition sous intensité constante. GREGG (1951-1952) a fait remarquer l'avantage présenté par cette méthode dans laquelle une seule exposition fournit la valeur du seuil. La technique de Hardy, au contraire, impose des tâtonnements, et par là, plusieurs lectures avant de déterminer l'intensité nécessaire pour provoquer la réaction de l'animal ; et, même lorsque cette approximation est ascendante, la répétition du stimulus tend à compromettre, de manière plus ou moins réversible, l'intégrité de fonctionnement des récepteurs sensibles. Une trop grande fréquence d'exposition peut favoriser un écaillage du revêtement cutané, voire des brûlures plus profondes ; aussi en limite-t-on le nombre à 4 par heure. Pour la même raison, après administration d'analgésique, on limite le temps, lorsque ce dernier constitue la variable, à une durée deux fois (BONNYCASTLE et coll., 1950) ou deux fois et demie (MILLER, 1948) supérieure au seuil normal.

On peut observer avec d'Amour et Smith des variations individuelles peu sensibles au niveau du seuil ; GROSS (1947) observe que ce seuil est à peu près constant chez un même animal. Une analgésie est considérée comme caractéristique lorsque l'augmentation du seuil de la douleur atteint 20 à 25 % du seuil normal. Les essais portent sur un lot minimum de 10 animaux par dose d'analgésique.

Quelle que soit la variable utilisée, on a songé à évaluer l'intensité du stimulus en mesurant la température. ANDREWS et coll. (1941) relient au circuit de la lampe un wattmètre qui exprime la puissance dégagée en cours de l'exposition. JONGH et coll. (1952) évaluent la température au foyer du flux lumineux, c'est-à-dire à la place occupée par la région stimulée. SLAUGHTER et WRIGHT (1944) préconisent également l'usage d'un radiomètre qui permet une mesure indirecte de la température de la peau. Cette température croît en fonction de l'énergie radiante absorbée à condition que la circulation sanguine soit constante, ce qui n'est pas toujours observé. Aussi, WHYTE (1951) ne se contente-t-il pas de cette évaluation et prétend-il que la température de la peau est un élément essentiel dans la détermination de la douleur, à condition de la mesurer au niveau de la peau. COOK (1952) étudie la vitesse d'augmentation de la température du corps

durant la première période d'exposition aux radiations thermogéniques, d'où il s'ensuit une possibilité de calcul de la conductibilité thermique des tissus. HARDY, WOLFF et GOODELL (1944) établissent que l'intensité de la douleur est indépendante de la surface irradiée et que la vitesse de transmission de la chaleur des tissus superficiels diminue en raison inverse de la surface exposée. Enfin, tout récemment, BENSON et coll. (1956) étudient l'influence de la température épidermique locale sur la réaction à un stimulus thermique.

Ces méthodes ont été appliquées à diverses espèces animales :

— Le Rat est le plus fréquemment utilisé : D'AMOUR et coll. (1941), SMITH et coll. (1943), ERCOLI et coll. (1945), THORP (1946), BONNYCASTLE et MOLLAND (1948), BOREUS et coll. (1953).

— La Souris également : GROSS (1947), CARRON et coll. (1952), bien que certains auteurs prétendent qu'on observe une plus grande dispersion dans les résultats.

— Le Chien : ANDREWS et coll. (1941).

— Le Cobaye : WINDER et coll. (1946).

Pour les deux premières espèces, on expose la queue de l'animal, à des niveaux divers, au flux lumineux. La réaction observée est une tentative de retrait de la queue, aisément caractérisée. Pour le Chien, le Cobaye et parfois le Rat, le stimulus est appliqué sur l'épiderme, préalablement rasé, de la région thoraco-lombaire ; l'animal manifeste divers signes d'inconfort précédant un frémissement caractéristique des muscles dorsaux qui se réalise sur une surface environnant la partie exposée. On peut mesurer le potentiel d'énergie musculaire à l'aide d'une électrode superficielle (ANDREWS et coll., 1941). HOUDE et WIKLER (1951) suggèrent un mode d'enregistrement mécanique en reliant à la peau un levier muni d'un stylet enregistreur, à l'endroit où elle est stimulée.

D'autres techniques préconisent divers stimuli thermiques : POHLE et DITTRICH (1931) rapprochent du museau de la Souris une épingle rougie au feu. DAVIES et coll. (1946) disposent à proximité d'une queue de Rat un thermocautère à filament de platine. Enfin JACKSON (1952) applique sur la queue de la Souris un ruban métallique muni d'un thermocouple. Il y a lieu de signaler que ces méthodes, qui se prêtent mal à des mesures quantitatives, sont fort peu utilisées.

En dépit des difficultés tenant, nous l'avons vu, à la mesure de la température au niveau du champ récepteur et à la reproduction d'une même quantité de chaleur, ces méthodes présentent de réels avantages : simplicité de l'appareil, souplesse de la technique qui permet de faire varier à volonté l'état de la peau et le temps d'expo-

sition, uniformité relative des seuils chez l'animal normal. Nous aurons l'occasion de constater que ces méthodes fondées sur d'autres modes de stimulation ne sont pas aussi satisfaisantes.

B) METHODES ELECTRIQUES

L'utilisation des stimuli électriques a donné naissance aux premières méthodes algésimétriques : en 1851, HELMHOLTZ établit déjà une relation entre une stimulation par courant faradique et les effets sensoriels qu'il provoque. MARTIN (1908) poursuit cette étude et HAUCK et coll. (1937) utilisent des courants de haute fréquence pour étudier des seuils de douleur. Par la suite diverses techniques apparaissent, que nous envisagerons successivement en fonction de la région stimulée chez l'animal.

SIVADJIAN (1934, 1935, 1937) place un rat dans une cage séparée en deux par une barrière transversale de faible hauteur. Le fond de la cage est constitué par des fils de cuivre tendus parallèlement dans le sens de la largeur, distants de 1 cm et reliés alternativement à chacun des pôles du secondaire d'une bobine d'induction (chariot de Du Bois Reymond). On peut faire passer à volonté le courant induit dans l'une ou l'autre moitié de la cage, et ainsi soumettre les pattes de l'animal à des excitations électriques. La technique consiste à rechercher l'intensité minimum du courant produisant une sensation douloureuse qui se traduit par un cri et une réaction motrice révélée par un cri et un saut. Ce dernier phénomène constitue le seuil de l'excitation douloureuse. Cette méthode permet d'exclure toute sensation tactile puisque l'animal se meut librement dans sa cage. STARZENSTEIN (1932) fait en effet remarquer qu'une simple sensation cutanée tactile peut susciter un mouvement de défense qui n'est pas l'expression de la douleur.

F. MERCIER et P. MERCIER (1950) ont fait une étude critique de la technique de Sivadjan et signalé en particulier divers inconvénients : l'écartement des fils est insuffisant et les excréments établissent un court-circuit ; si on augmente l'écartement, l'animal peut se mettre en position bipède, sur deux fils de même signe électrique et ne plus recevoir de décharge ; enfin l'intensité du courant varie à tout moment selon la position de l'animal. Aussi, pour parer à ces désavantages, ces auteurs appliquent directement le courant sur la surface plantaire des pattes postérieures de l'animal maintenu dans la main, à l'aide d'aiguilles piquées dans le derme : de cette manière la surface d'application et la pression de contact sont constantes. Ils utilisent un courant de faible intensité et de fort voltage pour éviter les variations individuelles de résistance cutanée et diminuer cette

résistance. Ils préconisent enfin un rythme constant de stimulation, un intervalle de 20 à 30 secondes entre les décharges et l'évaluation progressive ascendante et non descendante de la tension. Les modifications ainsi apportées améliorent sensiblement la technique originelle. Cependant il convient de noter que le chariot de Du Bois Reymond donne des graduations arbitraires et que, de plus, les variations individuelles sont parfois assez considérables.

La pulpe dentaire constitue également un champ réceptif de stimuli électriques. KOLL et coll. (1938) et KIESSIG et coll. (1940 et 1941) l'ont signalée comme tel. On perfore latéralement des incisives de Chien à leur niveau supérieur jusqu'à atteinte superficielle de la pulpe dentaire et on engage dans ces orifices deux électrodes qui transmettent une excitation limitée dans le temps (une seconde en général). L'expression de la douleur varie suivant les animaux, mais reste constante pour un même animal : réflexe de lèchement, soulèvement de la lèvre supérieure, mâchonnement, grincement des dents. C'est l'intensité du courant auquel l'animal est soumis qui détermine le seuil. KNOWLTON et coll. (1943) et GOETZL et coll. (1944) observent des variations individuelles, mais aussi une certaine constance dans le temps pour un même animal. Certains auteurs ont conseillé d'apposer un plombage dans la perforation, pour assurer le contact : GOETZL et coll. (1943) préconisent un amalgame d'argent avec électrodes à pointe de platine.

Ce mode de stimulation a été appliqué au Lapin : RUCKSTUHL (1939), FLEISCH et coll. (1953), ainsi qu'au Chat dont BOREUS et coll. (1955) ont noté la graduation des réflexes en fonction de l'intensité de la décharge.

Cette méthode permet de déterminer l'activité des analgésiques non morphiniques : KOLL et FLEISCHMANN (1941). Son usage a été étendu à l'Homme : IVY et coll. (1943), PFEIFFER et coll. (1948).

En utilisant ce même stimulus, THUILLIER (1955) a mis au point une variante concernant l'enregistrement de la réponse : il se fonde sur le fait que l'excitation centripète d'un nerf sensitif provoque chez l'animal une décharge d'adrénaline (CANNON et coll., 1922 ; HOUSSAY et coll., 1925 a) proportionnelle à l'intensité de la douleur ressentie (CANNON, 1929). On curarise préalablement l'animal pour éviter que les contractions musculaires entraînées par le stimulus excitent les centres adrénalino-sécréteurs (CANNON et coll., 1924). Cette décharge d'adrénaline provoque une hypertension qui est enregistrée. Le tracé ainsi obtenu fournirait des variations proportionnelles à la douleur après élaboration dans les centres hypothalamiques : HOUSSAY et coll. (1925 b). SCHWARTZ et coll. (1950) admettent l'existence d'une réponse vasomotrice à un stimulus douloureux, mais précisent que ce

phénomène n'est pas concomitant avec la perception de la douleur et le considèrent seulement comme un adjuvant dans l'étude des anal-gésiques.

Selon D.I. MACHT et M.B. MACHT (1940), le scrotum du Rat est très sensible à la stimulation faradique ; l'application de fines électrodes en un point quelconque de sa surface rasée et mouillée provoque une douleur aiguë. Ainsi, on fait croître lentement le courant faradique jusqu'à ce que, le seuil étant atteint, l'animal pousse un cri caractéristique. Le choix d'une telle zone présenterait l'avantage de permettre l'obtention de deux sensations douloureuses : une superficielle cutanée et, si le stimulus est intense, une profonde due à la contraction des crémasters. Cependant cette double réaction n'a pas pu être reproduite par F. MERCIER et P. MERCIER (1950), selon lesquels la présence de poils provoque de faux contacts.

GIBSON et coll. (1955) appliquent un stimulus électrique au niveau de la muqueuse rectale du Rat, au moyen d'une électrode introduite par l'anus, l'autre électrode étant en contact avec les pattes de l'animal. La décharge est limitée à un temps déterminé et le voltage indique le seuil lorsque l'animal crie. Cette méthode présente l'avantage d'utiliser des voltages liminaires inférieurs à ceux des autres techniques.

MACHT (1935) et coll. (1916 a et b et 1940) et KNOWLTON et coll. (1943) stimulent une petite surface de la peau du dos du Chien avec de fines électrodes. Le seuil, presque toujours constant, est marqué par un hochement de tête précédant un cri. Ces seuils sont généralement élevés.

Enfin SINGH-GREWAL (1952) et FLEISCH et coll. (1953) signalent deux techniques de stimulation électrique de la queue du Chat et de la queue de la Souris. Le cri de l'animal indique le seuil de perception.

Ces méthodes présentent l'avantage d'être pour la plupart applicables à l'Homme : FENDER (1939), LANIER (1943). En raison de la possibilité de doser exactement le stimulus, elles permettent une certaine souplesse ; mais elles imposent une répétition du stimulus pour la détermination du seuil, et les variations individuelles observées mettent en évidence une dispersion notable des résultats. Aussi préfère-t-on souvent les méthodes thermiques aux méthodes électriques.

C) METHODES MECANIQUES

La distension étant un stimulus généralement réservé à l'expérimentation humaine (CHAPMANN et coll., 1944), les méthodes méca-

niques se limitent essentiellement chez l'animal à utiliser la pression comme agent algogène. Ce mode d'excitation provoque une série de réflexes se traduisant le plus souvent par un cri.

La technique de HAFFNER (1929) est à l'origine de ces méthodes. Elle consiste à appliquer une pince enrobée de caoutchouc à la naissance de la queue de la Souris, sur une plage dépourvue de poils. L'animal normal cherche à s'en débarrasser et mord l'instrument ; lorsque cette réaction n'apparaît pas après 30 secondes, on estime que la Souris est analgésiée. On limite à 8 le nombre des essais pour éviter les lésions. Cette technique a été reprise par de nombreux auteurs : MOLITOR et coll. (1937), SCHAUHMANN (1940), BIANCHI et coll. (1954).

EDDY (1928, 1932 a et b) et coll. (1953) appliquent à la partie terminale de la queue du Chat une pince dont un bras est fixe et l'autre allongé de telle façon que l'application d'un poids de 100 grammes exerce sur la queue une pression de 1 kilogramme. Jusqu'à obtention d'un cri, on augmente progressivement la pression qui peut atteindre 60 kg après administration d'un analgésique. On peut également comprimer la queue du Chat entre deux plateaux que l'on rapproche progressivement l'un de l'autre à l'aide d'une presse à vis dont le nombre de tours s'inscrit sur une échelle graduée. On note des variations assez importantes d'un individu à l'autre. JONES et coll. (1944) appliquent cette technique au Singe qui fournit une réponse lente et imprécise. Après plusieurs mesures, on peut observer des lésions de la queue et une sensibilité accrue.

GREEN et coll. (1951) perfectionnent le système qu'ils adaptent à la queue du Rat : deux seringues reliées par une transmission pneumatique sont en relation avec un manomètre qui enregistre la pression lorsqu'elle provoque la réaction de l'animal. Cet appareil permet d'augmenter uniformément la pression avec détente instantanée. L'auteur étudie l'influence de l'âge de l'animal sur les logarithmes des pressions-seuils et constate que ces grandeurs varient dans le même sens.

EAGLE et coll. (1950) produisent une stimulation plus superficielle, à l'aide d'une tige d'aluminium effilée et tranchante rattachée à un piston. La pression exercée détend un ressort et se trouve enregistrée sur la tige.

HAFFNER (1929) comprime l'oreille du Cobaye dans une sorte d'étau ; ce mode de stimulation détermine une tentative de fuite et un cri.

Après inflammation de la peau du dos du Cobaye par une infiltration d'huile de croton, HESSE et coll. (1930) exercent une pression au niveau de cette région :

Signalons enfin pour mémoire le réflexe de contraction brusque des muscles peauciers provoqué chez le Cobaye en effleurant légèrement la région dorsale : MOUKHTAR (1909). FROMMEL (1951) produit au même niveau une excitation douloureuse à l'aide d'une aiguille.

Certaines de ces méthodes permettent l'étude des analgésiques antipyrétiques, contrairement à la majorité des méthodes thermiques par irradiation. De plus la méthode de Haffner présente l'avantage de faire intervenir les centres supérieurs dans le mécanisme réflexe, sans avoir à tenir compte de facteurs internes comme l'irrigation sanguine. Cependant, lorsque la pression est exercée sur une large surface, les terminaisons nerveuses atteintes ne se limitent pas aux récepteurs de douleur. En raison de leur empirisme, les méthodes mécaniques se prêtent mal à des études quantitatives.

D) METHODES CHIMIQUES

Elles ont perdu toute faveur aux yeux des expérimentateurs en raison des difficultés que présente la détermination quantitative du stimulus et des lésions irréversibles observées chez les animaux servant de matériel d'expérience.

E) METHODES UTILISANT D'AUTRES MODES DE STIMULATION

L'étude des réflexes conditionnés a permis de constater l'inhibition de ces réactions sous l'influence d'analgésiques et, par là, de déterminer l'activité de ces substances.

WARNER (1932) entraîne des rats à sauter une barrière. Ce réflexe demande, pour se déclencher, un certain temps de latence qui augmente après administration d'analgésiques. A forte dose, la réaction peut même être supprimée.

La méthode d'EDDY et HOWES (1935) consiste à stimuler l'appétit de rats par un jeûne de deux jours, puis à les exercer durant 4 jours à aller chercher leur nourriture à l'extrémité d'un labyrinthe. Le cinquième jour, on injecte l'analgésique et on apprécie le temps que mettent les animaux à retrouver leurs aliments. On note également d'autres éléments tels que l'hésitation avant le départ, les erreurs commises dans le parcours, etc.

On peut également habituer des rats à associer à un bruit une douleur provoquée par une excitation électrique. Après un court dressage, le fonctionnement de l'appareil sonore, par exemple un timbre électrique, suffit à lui seul à décider l'animal à quitter l'endroit

où il se trouve, sans que le stimulus électrique se soit manifesté. Les analgésiques inhibent généralement ce réflexe.

Enfin on pourra signaler deux tests permettant la caractérisation des analgésiques plus que leur dosage.

— BUCHEL et LEVY (1949) immobilisent un rat sur le dos ; ses manifestations d'inconfort (cri, agitation) cessent par administration d'analgésique ; certains même comme la codéthyline ou la péthidine abolissent tout réflexe lorsque, par surcroît, on comprime énergiquement la queue de l'animal avec une pince de Kocher.

— Plusieurs auteurs : RÉGNIER et coll. (1938), CORDIER et coll. (1950) utilisent le phénomène de STRAUB (1911) caractérisé par un redressement catatonique de la queue de la Souris sous l'action de la morphine. TOFT (1945) note, en fonction des différentes doses, le temps moyen nécessaire pour l'obtenir et déduit par la suite la concentration en morphine d'une solution de titre inconnu. Cette réaction biologique est signalée comme extrêmement sensible.

F) COMPARAISON DE CES METHODES

On conçoit aisément l'embarras de l'expérimentateur qui aborde l'étude des analgésiques, devant la multiplicité des méthodes originales, des modifications apportées à la plupart d'entre elles, des modes d'expression des résultats. Ce sentiment pourra se voiler d'étonnement, voire de scepticisme lorsque, à la vue des résultats publiés, il constatera des contradictions flagrantes dans les conclusions apportées par les divers auteurs. Nous reviendrons par la suite sur ces divergences mais, avant d'achever l'étude des diverses techniques envisagées, nous tenons à conclure sur leur valeur respective.

Il convient de remarquer que, selon les méthodes, les réponses obtenues mettent en jeu des régions différentes du système nerveux central. Ainsi un même analgésique, le pyramidon par exemple, paraît inactif si le test provoque une contraction de la peau après stimulation thermique par irradiation, alors que, par ailleurs, il inhibe le réflexe de fuite du Rat soumis à un stimulus thermique par contact. Aussi le choix de la méthode devra-t-il être fait en fonction du centre nerveux qui sert de point d'attaque à la substance à tester.

De plus l'utilisation de certaines méthodes appelle des essais complémentaires : on ne pourra conclure qu'une substance est analgésique pour la seule raison qu'elle retarde ou supprime un réflexe conditionné. BUCHEL et LEVY (1949) font observer que « les actions sur les réflexes conditionnés et la dépression générale ne constituent

pas l'action élective des analgésiques qui est d'agir sur la douleur, mais seulement une action secondaire ».

Dans la mesure du possible, on évitera les techniques utilisant un stimulus dont la durée n'est pas fixe ; ainsi, avec les méthodes mécaniques, le seuil de réaction à la douleur dépend de la pression exercée, mais aussi du temps que met l'expérimentateur pour parvenir à cette intensité-seuil. C'est là un facteur qui peut varier d'une mesure à l'autre, au cours d'un même essai, et entraîner par le fait même des causes d'erreur.

De même les méthodes où la variable est l'intensité du stimulus et non le temps, sont à déconseiller car elles nécessitent plusieurs essais pour une seule lecture. On peut ranger dans cette catégorie les méthodes électriques et certaines méthodes thermiques par irradiation.

Il convient également d'écarter les techniques qui donnent, avant tout traitement, des seuils de douleur trop différents suivant les individus : avec les méthodes de stimulation électrique, on note parfois des variations du simple au triple et, comme il n'est pas formellement établi qu'un effet analgésique puisse s'exprimer par le pourcentage d'augmentation du seuil, on est tenté de douter du résultat d'un essai pratiqué à l'aide de ces méthodes.

Sans pour autant condamner ces divers moyens, il y a lieu d'observer que les méthodes thermiques par irradiation ne présentent pas les inconvénients mentionnés précédemment, lorsque le temps constitue la variable, l'intensité demeurant constante. L'utilisation de ces techniques exige certaines précautions pour éviter des variations du seuil douloureux en fonction de la température de la peau : maintien de la température ambiante entre certaines limites, manipulation à l'abri des courants d'air. Nous reviendrons sur ces conditions lorsque nous exposerons en détail la technique de d'Amour et Smith.

Quelle que soit la méthode utilisée, on se heurte enfin au même problème : la nécessité d'interrompre le temps d'exposition au delà d'une certaine limite. Aussi le résultat portant sur un lot d'animaux est-il une moyenne établie à partir de réponses quantitatives et de réponses arbitraires. Selon le niveau auquel on fixe arbitrairement le temps limite, les résultats diffèrent. Nous sommes loin, ici, de la rigueur mathématique mais, en l'absence de tout autre critère plus valable, la pharmacologie s'accommode de cette approximation. Comme d'ailleurs en matière d'observations cliniques, on doit ici se contenter d'un ordre de grandeur et ce serait fausser les conditions et l'esprit de l'expérimentation que d'y rechercher une rigueur que seules les sciences dites exactes peuvent nous donner.

DEUXIÈME PARTIE

**LA PÉNÉTRATION PERCUTANÉE
DES MÉDICAMENTS**

L'administration percutanée de diverses substances médicamenteuses est pratiquée de longue date : les cataplasmes laudanisés, les frictions mercurielles, les emplâtres sont d'un usage assez ancien pour confirmer cette assertion. Toutefois, jusqu'au milieu du siècle dernier, cette médication avait un caractère empirique ; c'est seulement à partir de 1860 que l'absorption par la peau intacte a été vérifiée expérimentalement. Ainsi NEUMANN (1871), BALOGH (1876) ont observé la pénétration du mercure ; ROHRIG (1876), celle de l'iode ; SCOUTTETEN (1866), celle des essences végétales ; PARISOT (1863), WINTERNITZ (1891) et VOGEL (1899), celle des alcaloïdes. Depuis cette époque, de nombreux pharmacologues et cliniciens se sont penchés sur l'administration percutanée de tel ou tel principe actif, mais on trouve peu d'auteurs qui aient procédé à une étude systématique de ce problème. Il y a lieu cependant de citer les mises au point de STEJSKAL (1927), de ROTHMAN (1929, 1934 et 1943), ainsi que celles de VALETTE et CAVIER (1947), de VALETTE (1954), de GUILLOT (1954), de HADGRAFT et coll. (1956), et de PERCIVAL (1957).

Qu'entend-on tout d'abord par absorption ? Le Dictionnaire de Physiologie de RICHET la définit comme « la pénétration de substances solubles jusque dans le milieu intérieur, sang ou lymphé des vaisseaux ou des tissus, sans qu'il y ait effraction des revêtements organiques ».

Il convient donc de distinguer ce phénomène d'une simple fixation par les couches les plus externes de l'épiderme : hydratation des cellules ou combinaison chimique de substances minérales avec les constituants organiques de nature protéique. Dans ce cas, il n'est pas question d'absorption puisque les substances considérées ne parviennent pas dans le système circulatoire.

Nous verrons que le phénomène de l'absorption percutanée est conditionné lui aussi par des facteurs de nature physico-chimique et que les processus physiologiques y participent d'une manière assez restreinte. Le terme couramment utilisé de « barrière cutanée » correspond à une réalité, comme l'ont prouvé les expériences faites « in situ » sur la peau en survie. Ces considérations nous conduisent à l'étude histologique et physico-chimique de la peau.

CHAPITRE I

LA PEAU

I. — STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

L'épiderme constitue la surface externe de la peau. Il est constitué de couches cellulaires superposées comprenant de l'extérieur au derme :

- la couche desquamante, fortement kératinisée ;
- la couche cornée, dont l'épaisseur varie selon les régions ;
- la couche brillante, mince et transparente ;
- la couche granuleuse où l'on note la présence de granulations de kératohyaline, substance-mère de la kératine ;
- le corps muqueux de Malpighi, caractérisé par des ponts intercellulaires qui renforcent le mode de liaison des cytoplasmes des cellules voisines ;
- enfin la couche basilaire, en contact avec le derme, dont les cellules contiennent des enclaves lipoïdes et des pigments mélaniques.

Le derme est un tissu conjonctif fibreux dans lequel on note la présence de capillaires sanguins et lymphatiques, de terminaisons nerveuses, de follicules pileux et de glandes. Ce tissu assure la nutrition de l'épiderme.

L'hypoderme comporte des vaisseaux, des nerfs, des glandes sudoripares et le fond des follicules pileux. Une couche adipeuse constitue un isolant vis-à-vis des influences thermiques et mécaniques extérieures.

La circulation sanguine et lymphatique s'effectue donc dans le derme et l'hypoderme et c'est à ce niveau que se produit la résorption de substances appliquées sur l'épiderme.

L'appareil pilo-sébacé constitue un lieu de moindre résistance aux agents extérieurs, car à ce niveau l'épiderme s'amincit considérablement et se réduit à une seule assise constituée par la gaine épithéliale externe qui entoure la racine du poil ; de plus le canal excréteur et la paroi des glandes sébacées constituent un lieu de pénétration en dépit de la présence du sébum.

II. — STRUCTURE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA PEAU

Comme l'observe VALETTE (1954), l'absorption par la peau est conditionnée par trois facteurs caractéristiques : le pH cutané, la présence de kératine et de substances lipidiques et lipoïdiques.

Le pH cutané a fait l'objet de nombreuses mesures appliquées au liquide aqueux qui revêt la surface de la peau. Celui-ci varie selon la présence de sueur qui renferme entre autres constituants des acides aliphatiques saturés, et de l'acide lactique.

De même des différences notables se manifestent pour un même individu suivant la région cutanée considérée. C'est ainsi que les valeurs expérimentales observées varient de 4,1 à 6,7 selon les auteurs : SHARLIT et coll. (1923), SCHADE et coll. (1928), LUSTIG et coll. (1930), LEVIN et coll. (1932).

La pénétration de l'eau et des solutions d'électrolytes est particulièrement entravée au niveau des couches granuleuse et brillante de l'épiderme : cette zone est fortement acide du côté externe et proche de la neutralité du côté interne. En conséquence, comme l'a démontré GIRARD (1919), il se produit une fixation élective d'ions H^+ sur la face acide et d'ions OH^- sur la face neutre, ce qui équivaut à une barrière de potentiel qui favorise le passage des ions d'un signe et retarde le passage des ions de signe inverse.

La kératine est une scléroprotéine riche en cystine. La présence de soufre sous forme de liaison disulfure la rend particulièrement résistante vis-à-vis des acides, des bases et des agents d'hydrolyse. Seuls les réducteurs puissants sont capables de scinder la molécule au niveau de ces liaisons et GIROUD et coll. (1934 et 1935) ont mis en évidence des fonctions sulfhydriles au niveau du corps muqueux de Malpighi et de la couche granuleuse.

Les lipides et substances lipoïdiques (KVORNING, 1950) proviennent d'une part de la dégénérescence des cellules épidermiques, et d'autre

part des produits de sécrétion des glandes sébacées ou sudoripares. UNNA et GOLODETZ (1909) ont procédé à des analyses portant sur des prélèvements de couche cornée effectués au niveau de la plante du pied ou de la paume de la main, régions où les glandes sébacées sont totalement absentes. Par ailleurs on peut recueillir isolément la sécrétion des glandes sébacées prélevée par des moyens mécaniques. Les résultats observés à l'analyse varient selon les auteurs (UNNA et GOLODETZ, 1909 ; ECKSTEIN et WHILE, 1926 ; ENGMAN et KOOYMAN, 1934 ; KVORNING, 1949 ; MACKENNA, WHEATLEY et WORMALL, 1950), mais on note généralement que les graisses épidermiques comme le sébum sont essentiellement constituées d'acides gras et de substances lipoïdiques insaponifiables. Les acides gras sont probablement dus à l'action d'enzymes lipolytiques et de bactéries saprophytes. La proportion d'acides combinés varie de 30 à 70 % environ selon les auteurs. Parmi les acides libres, les acides liquides, pour la plupart non saturés, constituent la fraction la moins importante. Le cholestérol représente le tiers ou la moitié des composés insaponifiables des graisses épidermiques, alors que ce stérol entre dans une proportion beaucoup plus faible dans la composition de la fraction insaponifiable du sébum. On note enfin un très faible pourcentage de phospholipides dans la couche cornée et de squalène dans le sébum.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ABSORPTION CUTANEE

I. — METHODES D'ETUDE

Diverses méthodes permettent d'étudier qualitativement et quantitativement la pénétration percutanée d'une substance déterminée. Nous les classerons en quatre groupes :

— *Les méthodes histologiques ou histochimiques* : elles consistent à dissoudre dans la substance considérée un colorant dont on suit le trajet de pénétration (HARRY, 1941); cependant la progression de ce produit et celle du principe actif peuvent différer selon l'affinité respective des constituants tissulaires vis-à-vis de l'un et l'autre corps ; parfois on procède à la détection directe de la substance à administrer grâce à certaines réactions histochimiques.

— *Les méthodes chimiques* dans lesquelles on procède au dosage du produit médicamenteux dans l'organe ou le tissu qui le fixe électivement, dans le sang ou dans l'urine ; l'emploi de radio-isotopes a permis d'apporter à ce type d'investigation une grande sensibilité : SKAUEN et coll. (1949).

— *Les méthodes pharmacodynamiques* qui consistent à évaluer le taux de pénétration d'une substance d'après l'intensité des effets pharmacologiques observés chez l'animal soumis à son administration : VALETTE et CAVIER (1947), VALETTE et HUERRE (1957).

— *Les méthodes « par reste »* qui consistent à appliquer sur la peau la substance médicamenteuse sous une cloche de verre, la détermination du taux de cette substance avant et après contact permet d'évaluer par différence la quantité absorbée : HEDIGER (1928).

II. — EXPERIMENTATION

Nous n'aborderons pas ici la pénétration percutanée des substances médicamenteuses dans leur détail ; nous nous contenterons de signaler que de nombreux auteurs ont étudié l'absorption de l'eau, des métalloïdes et des métaux, des électrolytes, des gaz, des corps phénoliques, des alcaloïdes, des hormones, des vitamines : la récente mise au point de VALETTE (1954) détermine l'état actuel de nos connaissances sur cette question.

Par contre nous envisagerons le problème des véhicules qui, dans le cas présent, nous intéresse particulièrement puisque les analgésiques, vu leur état physique, ne peuvent franchir la barrière cutanée sans leur intermédiaire.

Les divers excipients pour pommades passent à juste titre pour favoriser le transit cutané des médicaments : la lanoline, les huiles animales et végétales et l'axonge, pour ne citer que les plus connus, sont utilisés à cet effet. Toutefois il n'est pas évident que ces substances elles-mêmes soient absorbables. Les examens histologiques de LASSAR (1879) et de SOBIERANSKI (1893), les expériences plus récentes de CZETSCH-LINDENWALD (1943) démontrent que, dans les conditions les plus favorables, ces corps parviennent jusqu'aux follicules pileux et aux canaux glandulaires mais pas au delà. Il ne s'agit donc pas ici d'une absorption épidermique au sens physiologique du terme, c'est-à-dire d'une pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Pourtant il n'y a pas lieu de méconnaître le rôle de ces excipients qui consiste à amener la substance médicamenteuse au contact de tissus capables de l'absorber. Dès lors, le transfert du principe actif dans le milieu cutané s'opère, à condition que sa solubilité y soit plus élevée que dans le véhicule : c'est alors qu'intervient le coefficient de partage milieu cutané/véhicule.

L'obstacle que constitue le sébum pour ces excipients a incité divers chercheurs à utiliser des solvants organiques dont la liposolubilité permettrait d'envisager une pénétration accrue. C'est ainsi que des résultats positifs ont été obtenus avec l'éther et l'alcool (PARISOT, 1863), le chloroforme (WINTERNITZ, 1891), le benzène (LAZAREW et coll., 1931), l'acétone (VALDIGUIÉ et coll., 1944).

PAFFRATH (1934) a étendu ces recherches en démontrant que la peau est perméable à certaines essences végétales dont MACHT (1938) a caractérisé les effets pharmacologiques chez l'animal. Ce dernier auteur a déduit de ces expériences que les constituants chimiquement

définis de ces essences peuvent servir de véhicules aux alcaloïdes ; après application sur la peau de morphine ou d'apomorphine en solution dans un mélange d'alcool éthylique et fenchylique, il observe chez la Souris le phénomène de Straub ; ces mêmes solutions provoquent chez le Chien des nausées et une salivation accrue. A la suite de ces constatations, VALETTE (1945 a) a étudié le pouvoir pénétrant d'un certain nombre de constituants des essences chez le Lapin et la Souris et note un maximum de rapidité avec le pinène α , l'eucalyptol, l'acétate de linalyle et l'acétate de géranyle.

VALETTE et CAVIER (1950, 1951, 1952, 1954) ont ensuite étudié systématiquement l'absorbabilité des termes successifs de différentes séries chimiques : hydrocarbures aliphatiques, benzéniques, cyclaniques et terpéniques, alcools aliphatiques, esters éthyliques et acétates d'alcoyle. Ils utilisent ces substances comme véhicules de l'ésérine, mettant à profit l'action de cet alcaloïde sur la contractilité du muscle strié du Rat ; le temps qui s'écoule entre l'application de cette solution et l'accroissement des contractions musculaires permet d'apprécier la rapidité de pénétration de ces solvants. Ces auteurs ont constaté que les hydrocarbures sont les substances les plus rapidement absorbées : parmi eux le para-cymène, l'isopropylbenzène, le myrcène, le limonène, l' α pinène donnent des résultats particulièrement satisfaisants en raison de leur pouvoir dissolvant vis-à-vis du sébum. Des essais portant sur la vitesse d'ascension capillaire de ces solvants dans des bougies de Chamberland imprégnées d'une solution éthérée d'acide stéarique et d'acide oléique confirment en grande partie ces résultats. VALETTE et coll. (1956) ont également étudié la pénétration des dérivés chlorés des hydrocarbures.

VALETTE, CAVIER et SAVEL (1954) ont envisagé l'interférence des facteurs physiques dans le phénomène de la pénétration percutanée. Ils ont observé que la liposolubilité n'est pas nécessairement déterminante, puisque ce pouvoir augmente avec la richesse carbonée dans une même série chimique, alors que l'absorbabilité passe par un maximum pour les termes compris entre C_6 et C_9 . Il en est de même pour la viscosité qui croît également avec la masse moléculaire. Ces auteurs concluent en admettant que le pouvoir pénétrant à travers la peau varie en fonction de la liposolubilité et en raison inverse de la viscosité.

Ces deux facteurs quoique essentiels ne sont cependant pas les seuls importants, si bien qu'à priori on ne peut conclure à l'absorbabilité par la peau de telle ou telle substance à la seule vue de ces deux critères. VALETTE (1954) met en effet l'accent sur l'intervention des cellules vivantes de la peau : « Sur les mécanismes qui président à cette phase ultime de l'absorption cutanée, nous sommes assez peu renseignés. Sans doute faut-il faire intervenir le métabolisme et

l'équipement enzymatique de la cellule absorbante, mais, d'autre part, l'affinité de la substance chimique pour les constituants cellulaires et l'aptitude à s'y incorporer par dissolution, absorption, formation de combinaisons solubles, etc. Toutefois les recherches ne sont pas encore assez avancées dans ce domaine pour que nous puissions émettre autre chose que des hypothèses de travail ».

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

Au cours de notre expérimentation, il nous a paru nécessaire d'utiliser des analgésiques actifs à faible dose, en raison du pouvoir de dissolution relativement peu élevé du para-cymène. Par ailleurs, à l'occasion de divers essais, il s'est avéré que la technique de d'Amour et Smith n'est guère applicable qu'aux dérivés de la morphine et à quelques analgésiques de synthèse. Aussi nous sommes-nous limités à l'étude de huit substances que nous passons rapidement en revue.

La morphine est le type des analgésiques. A partir de 1880, la détermination de ses fonctions chimiques a été progressivement révélée : LEROUX (1914). Son analyse structurale signale un noyau phénanthrénique partiellement hydré et un groupement isoquinoléique également hydré permettant une analogie avec le groupe des alcaloïdes spécifiquement isoquinoléiques de l'opium.

En raison des phénomènes secondaires qu'entraîne l'emploi répété de cet analgésique, diverses tentatives ont été menées en vue d'atténuer ces effets indésirables, sans pour autant diminuer sa valeur thérapeutique.

Comme son nom l'indique, le « pantopon » est un extrait total d'opium (SAHLI, 1909). L'échantillon que nous avons utilisé au cours de nos essais (1), répond à la composition suivante :

— Morphine base	50 %
— Codéine base	3,5 %
— Alcaloïdes secondaires (papavérine, narcotine, thébaïne, etc.)	43 %
— Eau	3,5 %

Bien que les alcaloïdes secondaires de l'opium aient une activité analgésique faible (MERCIER et MARINACCE, 1952 a et b), il est curieux de constater la potentialisation de la morphine dans son milieu naturel : SLAUGHTER et MUNSELL (1950). Divers auteurs (GASPARRI, 1935 ; ALBERTY, 1949) ont observé que les alcaloïdes totaux de l'opium présentent une moindre toxicité sur les centres bulbaires que la morphine seule.

(1) Nous tenons à adresser nos remerciements aux Laboratoires HOFFMANN-LA ROCHE qui nous ont approvisionné de ce produit.

La codéthyline (dont le chlorhydrate est la dionine) est plus employée comme calmant de la toux que comme analgésique. Cependant, d'après MERCIER et MARINACCE (1952 a), l'effet de ce dérivé sur la sédation de la douleur n'est pas négligeable.

La diamorphine ou héroïne résulte de l'acétylation des deux fonctions hydroxyles alcoolique et phénolique du noyau de la morphine. C'est un analgésique puissant mais qui conduit fréquemment à une forme très grave de toxicomanie ; son utilisation doit être si attentivement contrôlée que certains pays l'ont proscrite.

La dihydrone (dihydrohydroxycodéinone dont le chlorhydrate est l'eucodal) et l'hydrocodone (dihydrocodéinone ou dicodide), décrites par FREUND et coll. (1916), sont synthétisés à partir de la thébaïne. On a remarqué que le remplacement du groupement alcoolique par une fonction ester est souvent favorable à l'activité analgésique mais accroît aussi la toxicité.

La péthidine (spécialisée sous les noms de dolantine, démérol, dolo-sal, mépéridine) est l'ester éthylique de l'acide N-méthyl-phényl-4-pipéridine-carboxylique-4. Introduite comme spasmolytique dans la thérapeutique par EISLEB et coll. (1939), elle a été signalée plus tard pour ses propriétés analgésiques par SCHAUMANN (1940) et CHRISTIE (1943). Les analogies de structure que l'on peut invoquer entre la péthidine et la morphine n'ont été découvertes qu'après la mise en évidence de ses propriétés analgésiques : SCHAUMANN (1949). Divers auteurs dont BATTERMANN et HIMMELSBACH (1943), HAZARD (1944), insistent sur son action narcotique faible.

Décrite par BOCKMUHL et coll. (1948), la méthadone, également connue sous le nom d'amidone, est le 6-diméthylamino, 4,4-diphényl, 3-heptanone. Son activité analgésique est comparable à celle de la morphine, mais ses effets hypnotiques sont sensiblement atténués. Ses isomères optiques ont été synthétisés (THORP et coll., 1947) et comparés pour leurs effets analgésiques (THORP, 1949).

CHAPITRE I

TECHNIQUE DE D'AMOUR ET SMITH APPLIQUEE A LA SOURIS

I. — RAPPEL DU PRINCIPE ET INTERET DE LA METHODE

Rappelons brièvement que la méthode de d'Amour et Smith utilise un mode de stimulation thermique par irradiation. Elle dérive de la méthode de Hardy, Wolff et Goodell. Conçue originellement pour le Rat, elle est applicable sans difficulté à la Souris (CARRON et coll., 1952).

Le stimulus est réalisé par une source lumineuse dont les rayons calorifiques sont focalisées au niveau d'un fragment déterminé de la queue de l'animal. Cette excitation produit chez l'animal après un certain temps de latence, un réflexe caractérisé par une tentative de déplacement latéral de la queue. L'intensité du stimulus est déterminée une fois pour toute pour la durée de l'expérience. C'est donc le temps d'exposition qui varie en fonction du degré d'analgésie.

Cette méthode comporte un certain nombre d'avantages parmi lesquels nous signalons :

— la précision dans la mesure du stimulus et la faculté de le reproduire, toujours identique à lui-même, à condition que les conditions extérieures soient maintenues constantes ;

— le fait qu'une seule exposition au stimulus suffise à déterminer le seuil douloureux, puisque la variable est le temps ;

— l'uniformité de la réponse pour une même espèce ;

— le rapport numérique qui existe entre l'intensité du stimulus et le seuil de perception de la douleur ;

— la simplicité de l'appareil ;

— la nature du stimulus qui permet d'éviter toute sensation tactile au niveau de la région stimulée ;

— le fait que l'animal d'expérience est la Souris, ce qui permet d'opérer sur des lots d'animaux assez nombreux.

II. — DESCRIPTION DE L'APPAREIL

A quelques variantes près, nous nous sommes conformés aux indications de CARRON et coll. (1952), qui ont conçu cet appareil à l'usage de la Souris. Le système que nous avons utilisé comporte :

1° Un alternostat, branché sur le secteur, qui permet d'adapter l'intensité du flux calorifique au temps de réaction moyen des animaux, aux conditions atmosphériques, etc.

2° Un transformateur de rapport 1/16.

3° Une source calorifique constituée par une ampoule de 6 volts et 5 ampères, à filament central.

4° Un système de deux lentilles plan-convexe, dont l'axe est vertical. Ce système peut se déplacer de bas en haut grâce à un pas de vis : on peut ainsi faire varier à volonté la distance qui le sépare de la source calorifique. Une fois cette distance établie, l'ensemble source calorifique - lentilles, maintenu en un bloc solidaire, coulisse dans un cylindre métallique le long d'une tige verticale ; cela permet de focaliser le flux calorifique exactement au niveau de la queue de la souris.

5° Un chariot en bois, mobile latéralement, divisé en 10 compartiments comportant chacun :

— une cavité héli-cylindrique, destinée à abriter l'appareil de contention pour une souris. Celui-ci se présente sous la forme d'un cylindre de plexiglas limité à une extrémité par une plaque métallique qui laisse passer la queue de la souris, à l'autre extrémité par un piston perforé limitant grâce à un ressort l'espace réservé à l'animal, sans entraver sa respiration grâce à l'existence de trous d'aération ;

— une surface plane munie d'une rainure destinée à recevoir la queue de la souris. Une plaque métallique, fixée au socle à l'aide d'une charnière, immobilise la queue de l'animal. Une perforation au niveau de cette plaque réalise une sorte de « cache » qui permet d'exposer au flux calorifique une région déterminée.

Les déplacements du chariot permettent de soumettre successivement chaque animal à l'action du flux calorifique.

III. — CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

A) CHOIX DES ANIMAUX

Puisque la méthode utilise la Souris comme animal d'expérience, on peut opérer pour chaque dose d'analgésique sur un nombre d'individus suffisant pour permettre des études statistiques. Cependant il convient de trier préalablement les animaux afin d'obtenir des lots autant que possible homogènes.

Comme chez l'Homme (SCHUMACHER et coll., 1940), le sexe est indifférent ; il importe toutefois que la totalité du lot provienne de la même souche. Les Souris sont aptes à l'expérimentation à partir de 4 à 5 semaines ; de plus on n'opère que sur des animaux d'un poids compris entre 18 et 22 grammes. En effet, pour un poids supérieur, l'épiderme est plus épais, en particulier au niveau de la queue, et de ce fait le seuil de réaction se trouve augmenté. L'animal doit présenter une motricité normale.

La question se pose de savoir si l'on peut utiliser les animaux à plusieurs reprises. Selon FICHTENBERGER (1946), la Souris ne présente pas de phénomène d'accoutumance aux analgésiques. BUCHEL et LEVY (1949) préconisent de laisser s'écouler un délai de trois semaines entre deux essais consécutifs dans le cas de la morphine, de dix jours dans le cas de la diamorphine et de la dihydrone. Pour les autres analgésiques utilisés, à défaut d'indications, nous avons espacé les administrations d'au moins quinze jours.

B) NOMBRE ET FREQUENCE DES EXPOSITIONS

GREEN et coll. (1951) et JACOB et GRASSI GIALDRONI (1953) ont étudié l'influence de ces facteurs sur le seuil de réaction de la Souris. Ils aboutissent à la conclusion qu'il faut réduire au minimum le nombre d'expositions en raison de l'action du stimulus sur les organes récepteurs. En ce qui nous concerne, nous avons limité à 2 le nombre des expositions destinées à mesurer le seuil de réaction chez l'animal normal. La durée de l'essai est fixée à 1 heure 30 ; nous renouvelons les expositions tous les quarts d'heure. Le nombre total des lectures ne doit donc pas dépasser 8.

C) CONDITIONS EXTERIEURES

La température ambiante a une influence non négligeable au cours de cette expérience. Contrairement aux observations de JACOB (1954),

nous avons remarqué que, chez la Souris, le seuil de perception de la douleur augmente en raison inverse de la température, si bien que, pour une température ambiante inférieure à 16° C, nous nous abstenons de pratiquer des essais. BENSON et coll. (1956) notent d'ailleurs que la température locale, elle-même en partie conditionnée par l'air ambiant, peut modifier la réaction à un stimulus thermique. HARDY, GOODELL et WOLFF (1951) font la même remarque chez l'Homme. WINTER et coll. (1950) vont jusqu'à prétendre que l'effet apparent de la morphine serait dû pour moitié à son action hyperthermisante chez le Chien. Dans le cas présent, le niveau moyen du seuil de réaction pour un lot d'animaux nous guidera sur ce point au cours des essais.

IV. — TECHNIQUE

Afin que les résultats obtenus soient significatifs et se prêtent à des études statistiques, nous avons opéré pour chaque dose d'analgésique administré, sur des lots comportant un nombre de souris variable entre 20 et 100, selon l'homogénéité des réponses.

Le seuil est déterminé, chez l'animal normal, par 2 lectures consécutives. Nous avons éliminé toutes les souris dont le temps de réaction n'est pas compris entre 6 et 8 secondes. Et, pour que le seuil soit pratiquement identique, quel que soit le lot, nous avons réglé l'alternostat de telle façon que le temps de réaction moyen d'un lot de 10 souris soit de 7 secondes ($\pm 2/10^{\text{e}}$ de seconde). La tension est ainsi déterminée de manière définitive pour toute la durée de l'expérience. Après d'AMOUR et coll. (1941) et JONGH et coll. (1952), nous avons pu observer que les seuils varient peu d'un individu à l'autre et que le nombre d'animaux ne répondant pas en un temps compris entre 6 et 8 secondes, n'atteint pas 10 % de la totalité. Cette élimination permet de considérer le seuil normal comme équivalent à 7 secondes. On retrouve là un des avantages de cette méthode, dans la mesure où elle permet d'avoir un point de départ fixe, alors qu'avec les méthodes électriques en particulier, on note une dispersion parfois considérable du chiffre de base.

Après administration de l'analgésique, nous mesurons le seuil de perception tous les quarts d'heure. Lorsque celui-ci est trop élevé, nous interrompons l'exposition après 15 secondes, considérant que l'analgésie est « totale ». Nous avons établi arbitrairement ce chiffre-plafond, en nous fondant sur l'opinion de divers auteurs (MILLER, 1948, et BONNYCASTLE et LEONARD, 1950) qui estiment que l'exposition au stimulus doit être interrompue lorsque le seuil atteint une

valeur égale à 2 fois ou 2 fois et demi celle du seuil normal. Dans certains cas, le seuil passe subitement de 7 à 15 secondes ; souvent aussi il augmente progressivement sans parvenir obligatoirement au maximum. Dans ce dernier cas, un effet analgésique ne sera considéré comme caractéristique que si le seuil de perception dépasse 9 secondes, cela pour éviter qu'une interprétation soit faussée par suite d'une erreur de lecture ou d'une variation spontanée et passagère de la sensibilité de l'animal.

Comme LESPAGNOL et coll. (1950), nous avons observé que pour de faibles doses d'analgésiques, l'écart individuel moyen est très élevé par rapport aux augmentations du seuil ; ceci est dû, comme l'a fait remarquer cet auteur, aux résultats analgésiques inconstants fournis par une dose voisine de la dose seuil.

V. — EXPRESSION DES RESULTATS

A) VALEURS CARACTERISTIQUES

SMITH et d'AMOUR ont exprimé les résultats de leurs expériences en fonction de la proportion d'animaux dont le seuil de réaction dépasse 15 secondes après administration de l'analgésique. Leur indice :

$$I = \frac{\text{nombre d'animaux totalement analgésiés}}{\text{nombre d'animaux mis en expérience}}$$

est caractéristique de l'activité d'un analgésique pour une dose déterminée. Ce mode d'expression présente l'avantage d'être moins arbitraire que les autres, mais il ne rend pas compte des analgésies partielles, c'est-à-dire des animaux dont le seuil de réaction est augmenté sans toutefois parvenir à 15 secondes. Mieux vaut donc intégrer toutes les réponses, quel que soit le degré d'analgésie qu'elles expriment.

Ces mêmes auteurs (1943) ont suggéré un autre mode d'expression qui consiste à attribuer à l'augmentation du seuil une échelle de points : pour une augmentation de 2 secondes : 1 point ; pour 3 secondes : 3 points ; pour 4 secondes : 6 points ; etc. Ce traitement des résultats est arbitraire et à notre connaissance, ces auteurs sont les seuls à l'avoir utilisé.

ERCOLI et LEWIS (1945) calculent la « dose analgésique moyenne », ce qui permet une comparaison entre divers analgésiques.

DAVIES et coll. (1946) trouvent que l'augmentation du temps de réaction en secondes, qui varie linéairement en fonction du logarithme de la dose, exprime l'activité de l'analgésique.

Enfin FOSTER et coll. (1947) décrivent un index analgésique :

$$I = \sqrt{\frac{\text{temps de réaction après administration du produit}}{\text{temps de réaction normal}}}$$

qui varie linéairement par rapport à la dose.

En ce qui concerne nos essais, à partir des seuils de réaction de chaque animal, nous avons établi des moyennes correspondant au degré d'analgésie. Ces chiffres figurent en valeur absolue, c'est-à-dire qu'ils expriment l'augmentation du seuil et non le pourcentage d'augmentation de ce même seuil en fonction du seuil normal. Ce mode d'expression étant assez abstrait à première vue, nous superposons à l'échelle de l'augmentation du seuil une autre échelle linéaire qui exprime le « pourcentage d'analgésie », en admettant qu'une augmentation du seuil nulle correspond à 0 % d'analgésie et qu'une augmentation du seuil de 8 secondes (15 moins 7) correspond à 100 % d'analgésie. Cette échelle nous paraît plus expressive ; le calcul du pourcentage d'analgésie est aisé : si X représente l'augmentation du pourcentage exprimé en secondes, le pourcentage d'analgésie, P.A., s'exprimera par l'équation :

$$\text{P.A.} = \frac{X \times 100}{8} = 12,5 X$$

Il suffit donc de multiplier l'augmentation du seuil moyen par 12,5 pour obtenir le « pourcentage d'analgésie ».

Pour savoir dans quelle mesure le résultat obtenu est significatif, nous calculons l'écart individuel moyen, c'est-à-dire l'erreur à craindre sur la moyenne à partir de la formule :

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

où : d = différence entre chaque seuil et le seuil moyen
n = nombre d'animaux mis en expérience

et, comme précédemment, nous multiplions cette valeur σ_m par 12,5 pour connaître l'erreur à craindre sur le pourcentage d'analgésie. Finalement le degré d'analgésie s'exprime de la façon suivante :

$$A = \text{P.A.} \pm \sigma_m$$

où : P.A. = pourcentage d'analgésie
 σ_m = écart individuel moyen exprimé en pourcentage

D'après le calcul des probabilités, l'intervalle indiqué ci-dessus pour valeur de A contient les deux tiers des valeurs possibles.

Nous faisons enfin figurer, à titre d'indication, le pourcentage d'animaux totalement analgésiés, bien qu'à notre avis cette valeur ne soit pas significative et manque de souplesse.

B) COURBE ACTION - TEMPS

Partant de ces données, nous établissons une courbe action-temps, à la suite de nombreux auteurs : DAVIES et coll. (1946), MILLER (1948), IPSEN (1949), JACOB (1954). Nous portons en abscisses le temps, exprimé en minutes, durant lequel se déroule l'essai, et en ordonnées le pourcentage d'analgésie. Les courbes ainsi définies expriment l'activité d'un analgésique en fonction du temps. On constate généralement que, dans les limites prévues, elles passent par un maximum qui, pour nous, constituera une donnée déterminante puisqu'il exprime l'analgésie maximum que peut réaliser une dose connue de ce produit. La courbe affecte le profil d'une cloche asymétrique dont la branche descendante a une pente moins accusée que la branche ascendante.

Certains auteurs s'inspirent de la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (1949, 1953) pour l'interprétation mathématique des résultats. En ce qui nous concerne, nous ne voyons pas comment nous pourrions y adapter nos résultats ; en effet cette méthode n'est applicable qu'à la condition de transformer une courbe sigmoïde en une droite. Bien que l'on puisse assimiler la partie ascendante de la courbe à une sigmoïde, cette façon d'opérer nous paraît trop arbitraire.

Certains auteurs (WINTER et coll., 1950 ; EDDY et coll., 1950) mesurent la surface comprise entre la courbe et l'axe des abscisses. JACOB (1954) réfute à juste titre ce mode d'expression car une seule valeur, en l'occurrence la surface, ne peut rendre compte des variations de chacun des deux paramètres qui la composent : intensité et temps. Une telle expression de l'activité d'un analgésique pourrait amener à confondre l'intensité et la durée d'action de ce produit.

Pour la même raison, a fortiori, on ne peut établir le rapport des coordonnées du maximum de la courbe car cette valeur, qui n'est autre que la tangente de l'angle que forme avec l'axe des abscisses la droite menée de l'origine au maximum, n'est nullement caractéristique.

Aussi, en l'absence d'une valeur exprimant simultanément l'intensité et la durée d'action d'une dose analgésique déterminée, devons-

nous donner deux séries de résultats indiquant respectivement ces deux caractéristiques de l'analgésique considéré. Plus encore que la durée, la valeur de l'intensité est significative de l'activité du produit.

C) COURBE ACTION - DOSE

La construction de cette courbe est établie en portant en abscisse les logarithmes des doses utilisées pour un même analgésique, et en ordonnées les pourcentages d'analgésie correspondants. En reliant deux à deux les points ainsi définis, nous avons observé expérimentalement qu'ils s'alignent approximativement sur une droite. L'équation de cette droite peut être établie à partir de la formule de régression donnée par BURN (1950), que nous reproduisons intégralement en l'adaptant à nos données.

Soit :

x_1, x_2, x_3, x_4 , etc. les logarithmes des doses administrées pour un même analgésique,

y_1, y_2, y_3, y_4 , etc. les pourcentages d'analgésie correspondants,

n_1, n_2, n_3, n_4 , etc. le nombre d'animaux utilisés pour chaque essai.

Nous poserons que, par définition :

$$\bar{x} = \frac{n_1x_1 + n_2x_2 + n_3x_3 + n_4x_4}{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}$$

et si :

$$n_1 + n_2 + n_3 + n_4 = n$$

$$\bar{x} = \frac{n_1x_1 + n_2x_2 + n_3x_3 + n_4x_4}{n}$$

De même :

$$\bar{y} = \frac{n_1y_1 + n_2y_2 + n_3y_3 + n_4y_4}{n}$$

La formule de la droite peut être calculée à partir de l'équation :

$$Y = \bar{y} + b (x - \bar{x}) \quad (1)$$

Nous construirons cette droite, connaissant un de ses points et son coefficient angulaire.

Si :

$$x = \bar{x}$$

$$Y = \bar{y} + b (\bar{x} - \bar{x})$$

C'est-à-dire :

$$Y = \bar{y}$$

La droite passe donc par le point défini par les coordonnées $(\bar{x}, \bar{y})$.

Le coefficient angulaire est déterminé d'après la formule :

$$b = \frac{S (x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{S (x - \bar{x})^2}$$

où :

$x - \bar{x}$ représente la différence entre l'abscisse d'un point et $\bar{x}$,

$y - \bar{y}$ représente la différence entre l'ordonnée d'un point et $\bar{y}$,

$(x - \bar{x}) (y - \bar{y})$ représente le produit de ces différences,

et :

$S (x - \bar{x}) (y - \bar{y})$ représente la somme des produits correspondant à chaque point.

Ce coefficient angulaire peut encore s'exprimer :

$$b = \frac{S xy - \frac{(Sx)(Sy)}{n}}{S xx - \frac{(Sx)^2}{n}} \quad (2)$$

Cette formule exige le calcul séparé de chaque terme :

$$Sxy = n_1 x_1 y_1 + n_2 x_2 y_2 + n_3 x_3 y_3 + n_4 x_4 y_4$$

$$\frac{(Sx)(Sy)}{n} = \frac{(n\bar{x})(n\bar{y})}{n} = n\bar{x}\bar{y}$$

$$Sxx = n_1 x_1^2 + n_2 x_2^2 + n_3 x_3^2 + n_4 x_4^2$$

$$\frac{(Sx)^2}{n} = \frac{(n\bar{x})(n\bar{x})}{n} = n\bar{x}^2$$

En remplaçant chaque terme par sa valeur, la formule (2) devient :

$$b = \frac{n_1 x_1 y_1 + n_2 x_2 y_2 + n_3 x_3 y_3 + n_4 x_4 y_4 - n\bar{x}\bar{y}}{n_1 x_1^2 + n_2 x_2^2 + n_3 x_3^2 + n_4 x_4^2 - n\bar{x}^2}$$

L'application de données numériques à ces formules permet aisément le calcul de l'équation de cette droite.

A partir de la formule (1), on peut faire une déduction qui ne manque pas d'intérêt en recherchant le point d'intersection de l'axe des abscisses et de la droite ainsi construite. Nous pouvons dire que la droite coupe l'axe des abscisses au point :

$$Y = 0$$

et en remplaçant Y par sa valeur :

$$y + b(x - \bar{x}) = 0$$

ou :

$$y + bx - b\bar{x} = 0$$

ou :

$$bx = b\bar{x} - \bar{y}$$

D'où :

$$x = \frac{b\bar{x} - \bar{y}}{b}$$

ou encore :

$$x = \bar{x} - \frac{\bar{y}}{b}$$

Si nous donnons aux symboles leur signification, nous pourrions dire qu'en administrant une dose d'analgésique dont le logarithme correspond à :

$$x = \bar{x} - \frac{\bar{y}}{b}$$

$$Y = 0$$

c'est-à-dire que l'effet analgésique est nul. Pour toute dose supérieure à cette valeur, l'effet analgésique est appréciable, algébriquement sinon toujours physiologiquement. Cette valeur exprime donc la « dose-seuil » ou plus exactement en donne un ordre de grandeur, dans les conditions expérimentales délimitées par la méthode utilisée.

Etant donné que l'activité d'un analgésique apparaît à la seule vue d'une courbe action-dose, on pourra comparer plusieurs de ces substances en portant sur un même graphique leurs courbes respectives. La position de ces droites, suivant qu'elles se situent à gauche ou à droite du graphique, rendra compte de la plus ou moins grande activité du produit en fonction de la dose.

Cette méthode fournit donc des résultats quantitatifs. De l'étude statistique de ces droites et des formules de régression peuvent découler des conclusions pratiques intéressantes, dont il sera fait mention au chapitre IV.

ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES PAR VOIE PERCUTANEE

En ce qui concerne le véhicule, notre choix s'est porté sur le para-cymène ou para-méthyl-isopropyl-benzène. En effet cet hydrocarbure est doué d'un fort pouvoir de pénétration à travers la peau (VALETTE et CAVIER, 1952) et de plus dissout généralement les analgésiques que nous nous proposons d'étudier. La plupart du temps, ceux-ci sont utilisés à l'état de base ; dans certains cas particuliers, celui de la morphine par exemple, c'est le chlorhydrate que nous administrons, mais en exprimant toujours en alcaloïde-base la quantité mise en jeu dans l'expérience.

Parfois, en raison de la faible solubilité de l'analgésique dans le véhicule, nous avons eu recours à un solvant complexe grâce à l'addition de chloroforme, d'acétone ou d'alcool. Nous veillons cependant à ce que ces solvants intermédiaires soient en quantité telle qu'ils ne modifient pas les conditions de pénétration percutanée. Des essais parallèles, pratiqués avec des analgésiques solubles dans le para-cymène, en présence de ces mêmes solvants intermédiaires, ont montré que l'utilisation de ces adjuvants n'a pas d'influence sur la durée ou l'intensité du phénomène analgésique.

La morphine base est insoluble dans le para-cymène, et le chlorhydrate de morphine très peu soluble. Pour administrer cette substance par voie percutanée, nous l'avons dissoute dans un mélange d'alcool éthylique et de para-cymène : la solution alcoolique de chlorhydrate de morphine est préparée au bain-marie bouillant, puis versée dans le para-cymène. Cette solution est stable quelques heures seulement. Il faut la renouveler à chaque essai.

Puisque nous exprimons les doses administrées en analgésique-base et que c'est du chlorhydrate de morphine que nous dissolvons,

il convient d'établir le rapport entre les masses moléculaires respectives de ces deux substances.

P.M. de la morphine chlorhydrate : 376

P.M. de la morphine base : 303

$$\text{Rapport : } \frac{376}{303} = 1,24$$

En conséquence, quand nous voulons administrer une dose de chlorhydrate correspondant à une dose d de base, la dose de chlorhydrate à appliquer est : $d \times 1,24$.

Le « pantopon » qui nous a été fourni comme matière première se trouvait sous forme de base ; nous avons salifié ce mélange d'alcoldes à l'aide d'acide chlorhydrique N/10. Après dessiccation à l'étuve et pesée du produit obtenu, il s'avère que 100 g de pantopon-base + 17,12 g d'acide chlorhydrique + de l'eau donnent 123 g de « chlorhydrate de pantopon » hydraté. Il faut donc affecter du coefficient 1,23 toute quantité de pantopon base que nous voulons administrer, pour connaître la quantité correspondante de chlorhydrate.

Pour les mêmes raisons de solubilité que dans le cas de la morphine, nous avons dissous le chlorhydrate de pantopon dans de l'alcool éthylique au bain-marie bouillant et versé le para-cymène dans la solution chaude. La stabilité de cette solution se limite à quelques heures seulement.

En ce qui concerne la codéthyline-base, nous avons interrompu nos essais une heure trente après administration du produit. Il semble d'ailleurs qu'après ce délai, l'analgésie soit parvenue à son maximum d'intensité, du moins pour les deux doses supérieures.

La diamorphine base ne peut être mélangée au para-cymène que sous la forme d'une solution dans l'acétone. De même la dihydrone base est insoluble dans ce véhicule mais sa solution alcoolo-chloroformique est miscible au para-cymène dans des proportions mentionnées plus loin.

Nous avons administré la méthadone sous forme de chlorhydrate. Etant donné que le poids moléculaire de ce sel est 345,9 et celui de la base 309,4, le coefficient à appliquer est égal à $\frac{345,9}{309,4} = 1,12$.

L'alcool éthylique a servi de solvant intermédiaire pour dissoudre le chlorhydrate dans le para-cymène.

Quel que soit l'analgésique administré, la solution est appliquée sur la peau non rasée de l'animal, au niveau de la région dorsale. Dans la mesure du possible, nous avons veillé à ce que le volume appliqué soit égal à 0,10 ml. Parfois, pour des substances particulièrement peu solubles, nous avons été contraints, aux fortes doses, d'utiliser des volumes supérieurs.

Numéro d'ordre	Seuil normal (2 lect.)		Seuil après administration de l'analgésique					
			15	30	45	60	75	90
1	8	7	9	9	15	13	9	8
2	8	8	8	10	15	12	10	10
3	7	6	11	15	13	12	12	12
4	7	7	9	15	15	15	15	15
5	8	6	11	15	13	10	10	10
6	7	6	8	8	12	12	12	8
7	6	8	7	7	7	7	7	7
8	7	6	14	14	15	15	13	13
9	7	6	10	10	9	8	8	7
10	7	7	7	7	8	8	8	8
11	6	6	7	8	10	9	9	7
12	8	7	8	7	8	9	9	9
13	6	6	10	9	11	8	6	6
14	8	7	12	15	11	10	8	8
15	7	7	10	15	15	15	15	13
16	7	7	8	10	10	8	7	7
17	7	7	8	9	15	12	11	11
18	8	8	9	10	10	8	7	7
19	7	7	8	8	8	7	7	7
20	7	7	9	12	15	14	9	7
Moyenne arithmét.	7,0		9,2	10,7	11,8	10,6	9,6	9,0
Différence avec seuil nor- mal			2,2	3,7	4,8	3,6	2,6	2,0
Pourcentage d'analgésie ..			27 %	44 %	60 %	45 %	32 %	25 %
Ecart individuel moyen ..			5 %	9 %	8 %	8 %	7 %	7 %
Pourcentage de souris tota- lement analgésiées			0 %	25 %	35 %	15 %	10 %	5 %

A titre d'indication, nous donnons le détail des mesures concernant l'administration d'une dose d'un analgésique. Le tableau précédent fait donc état des seuils de douleur de 20 souris, avant et après administration percutanée d'une dose de morphine correspondant à 10 mg/kg de morphine-base, soit 0,10 ml d'une solution titrant 2,48 mg de chlorhydrate de morphine par ml.

Pour chaque analgésique, nous donnons sous forme de tableau les éléments et les résultats de nos essais.

Chaque tableau indique :

— Les doses d'analgésiques administrées, exprimées en milligrammes d'analgésique-base par kilogramme d'animal.

— Les logarithmes de ces doses qui seront ensuite portées en abscisses des courbes action - dose.

— La composition de la solution utilisée.

— Le volume de solution administrée à chaque animal.

— Le nombre d'animaux utilisés pour chaque dose.

— Pour chaque mesure du seuil de réaction en fonction du temps :

— le pourcentage d'analgésie, qui rend compte des analgésies totales et partielles ;

— l'écart individuel moyen, qui exprime l'erreur absolue à craindre sur le pourcentage ;

— le pourcentage d'animaux totalement analgésiés.

— L'intensité maximum de l'analgésie qui sera portée en ordonnées des courbes action-temps et action-dose.

— Le temps correspondant à ce maximum d'analgésie.

— La formule de la droite de régression.

— Enfin la dose-seuil calculée à partir de la formule de la droite.

Nous faisons figurer à la suite des tableaux les courbes action-temps pour chacun des analgésiques envisagés.

TABLEAU 1
MORPHINE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		8,0	9,0	10,0	12,0
Logarithmes de ces doses		0,90	0,95	1,0	1,08
Composition de la solution					
— Morphine chl. (mg)		40	45	50	40
— Alcool éthylique (ml)		5	5	5	5
— Para-cymène (ml)		15	15	15	15
Volume administré (ml)		0,10	0,10	0,10	0,15
Nombre d'animaux utilisés		10	10	20	10
15 min.	Analgésie	9 %	21 %	27 %	45 %
	σ_m	5 %	8 %	5 %	12 %
	Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	30 %
30 min.	Analgésie	24 %	37 %	44 %	60 %
	σ_m	3 %	10 %	9 %	14 %
	Animaux totalement analg.	0 %	10 %	25 %	50 %
45 min.	Analgésie	29 %	45 %	60 %	70 %
	σ_m	4 %	9 %	8 %	11 %
	Animaux totalement analg.	0 %	10 %	35 %	50 %
60 min.	Analgésie	25 %	39 %	45 %	61 %
	σ_m	5 %	10 %	8 %	13 %
	Animaux totalement analg.	0 %	10 %	15 %	50 %
75 min.	Analgésie	15 %	24 %	32 %	56 %
	σ_m	5 %	6 %	7 %	12 %
	Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	30 %
90 min.	Analgésie	7 %	11 %	25 %	50 %
	σ_m	4 %	2 %	7 %	13 %
	Animaux totalement analg.	0 %	0 %	5 %	20 %
Intensité maximum de l'analgésie		29 %	45 %	60 %	70 %
Temps correspondant à ce maximum .		45	45	45	45
Formule de la droite de régression : $Y = 231 x - 176$					
Dose-seuil calculée : 5,8 mg/kg					

TABLEAU 2
PANTOPON (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉ PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	8,0	10,0	12,0	15,0	19,5
Logarithmes de ces doses	0,90	1,0	1,08	1,18	1,29
Composition de la solution					
— Pantopon chl. (mg)	39,4	49,2	59,0	49,2	64,0
— Alcool (ml)	5	5	5	5	6,7
— Para-cymène (ml)	15	15	15	15	13,3
Volume administré (ml)	0,10	0,10	0,10	0,15	0,15
Nombre d'animaux utilisés	10	10	20	10	20
15 min. {					
Analgésie	12 %	24 %	29 %	24 %	25 %
σ_m	5 %	7 %	4 %	2 %	5 %
Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
30 min. {					
Analgésie	26 %	45 %	49 %	44 %	55 %
σ_m	6 %	8 %	6 %	7 %	7 %
Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	10 %	20 %
45 min. {					
Analgésie	35 %	50 %	56 %	65 %	75 %
σ_m	11 %	12 %	7 %	8 %	7 %
Animaux totalement analg.	10 %	30 %	30 %	20 %	55 %
60 min. {					
Analgésie	27 %	41 %	47 %	59 %	64 %
σ_m	10 %	12 %	8 %	8 %	8 %
Animaux totalement analg.	10 %	20 %	25 %	20 %	45 %
75 min. {					
Analgésie	24 %	31 %	39 %	54 %	54 %
σ_m	11 %	12 %	8 %	8 %	7 %
Animaux totalement analg.	10 %	20 %	15 %	10 %	25 %
90 min. {					
Analgésie	14 %	26 %	30 %	45 %	45 %
σ_m	7 %	13 %	7 %	10 %	8 %
Animaux totalement analg.	0 %	20 %	0 %	10 %	20 %
Intensité maximum de l'analgésie	35 %	50 %	56 %	65 %	75 %
Temps correspondant à ce maximum .	45	42	45	45	45

Formule de la droite de régression : $Y = 109 x - 63$
Dose-seuil calculée : 3,8 mg/kg

TABLEAU 3
CODETHYLINE (BASE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	17,5	25,0	50,0	75,0
Logarithmes de ces doses	1,24	1,40	1,70	1,88
Composition de la solution				
— Codéthyline base (mg)	70	100	200	300
— Para-cymène (ml)	20	20	20	20
Volume administré (ml)	0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés	50	100	50	50
15 min. { Analgésie	6 %	8 %	17 %	34 %
{ σ_m	1 %	3 %	4 %	4 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	7 %	6 %	28 %
30 min. { Analgésie	7 %	17 %	28 %	56 %
{ σ_m	2 %	4 %	5 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	2 %	16 %	16 %	46 %
45 min. { Analgésie	10 %	21 %	50 %	74 %
{ σ_m	3 %	5 %	6 %	8 %
{ Animaux totalement analg.	4 %	20 %	36 %	70 %
60 min. { Analgésie	11 %	27 %	62 %	82 %
{ σ_m	4 %	5 %	6 %	8 %
{ Animaux totalement analg.	6 %	26 %	52 %	80 %
75 min. { Analgésie	15 %	32 %	69 %	90 %
{ σ_m	4 %	5 %	6 %	7 %
{ Animaux totalement analg.	10 %	29 %	60 %	86 %
90 min. { Analgésie	16 %	40 %	74 %	92 %
{ σ_m	4 %	5 %	6 %	5 %
{ Animaux totalement analg.	10 %	38 %	66 %	88 %
Intensité maximum de l'analgésie	16 %	40 %	74 %	92 %
Temps correspondant à ce maximum .	90	90	90	90
Formule de la droite de régression : $Y = 117 x - 125$				
Dose-seuil calculée : 11,8 mg/kg				

TABLEAU 4
DIAMORPHINE (BASE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		3,5	7,5	10,0	15,0
Logarithmes de ces doses		0,54	0,87	1,00	1,18
Composition de la solution					
— Diamorphine base (mg)		14	30	40	60
— Acétone (ml)		4	4	4	4
— Para-cymène (ml)		16	16	16	16
Volume administré (ml)		0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés		50	100	100	50
15 min.	{ Analgésie	17 %	19 %	41 %	65 %
	{ σ_m	3 %	3 %	4 %	5 %
	{ Animaux totalement analg.	2 %	11 %	28 %	48 %
30 min.	{ Analgésie	27 %	39 %	62 %	85 %
	{ σ_m	4 %	4 %	4 %	4 %
	{ Animaux totalement analg.	10 %	25 %	54 %	74 %
45 min.	{ Analgésie	36 %	46 %	72 %	89 %
	{ σ_m	5 %	4 %	4 %	4 %
	{ Animaux totalement analg.	22 %	33 %	64 %	80 %
60 min.	{ Analgésie	35 %	47 %	72 %	84 %
	{ σ_m	5 %	4 %	4 %	4 %
	{ Animaux totalement analg.	22 %	35 %	63 %	74 %
75 min.	{ Analgésie	32 %	42 %	65 %	77 %
	{ σ_m	5 %	4 %	4 %	5 %
	{ Animaux totalement analg.	20 %	28 %	54 %	62 %
90 min.	{ Analgésie	30 %	36 %	55 %	64 %
	{ σ_m	5 %	4 %	4 %	4 %
	{ Animaux totalement analg.	14 %	20 %	44 %	46 %
Intensité maximum de l'analgésie		36 %	48 %	73 %	89 %
Temps correspondant à ce maximum .		48	54	51	42
Formule de la droite de régression : $Y = 85 x - 16$					
Dose-seuil calculée : 1,55 mg/kg					

TABLEAU 5
DIHYDRONE (BASE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	2,5	5,0	7,5	12,5	25,0
Logarithmes de ces doses	0,40	0,70	0,88	1,10	1,40
Composition de la solution					
— Dihydrone base (mg)	10	20	30	50	100
— Alcool éthylique (1/3), chloroforme (2/3) (ml)	1	2	2	2	2
— Para-cymène (ml)	19	18	18	18	18
Volume administré (ml)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés	20	20	20	20	20
15 min. { Analgésie	11 %	20 %	21 %	35 %	52 %
{ σ_m	4 %	5 %	7 %	9 %	11 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	5 %	5 %	25 %	10 %
30 min. { Analgésie	30 %	54 %	66 %	69 %	84 %
{ σ_m	6 %	9 %	10 %	8 %	9 %
{ Animaux totalement analg.	5 %	30 %	60 %	55 %	70 %
45 min. { Analgésie	42 %	70 %	74 %	82 %	96 %
{ σ_m	8 %	9 %	9 %	6 %	4 %
{ Animaux totalement analg.	15 %	55 %	65 %	75 %	90 %
60 min. { Analgésie	45 %	72 %	78 %	84 %	96 %
{ σ_m	8 %	9 %	8 %	6 %	4 %
{ Animaux totalement analg.	20 %	60 %	65 %	80 %	90 %
75 min. { Analgésie	36 %	64 %	74 %	82 %	92 %
{ σ_m	7 %	9 %	9 %	7 %	4 %
{ Animaux totalement analg.	15 %	50 %	65 %	80 %	70 %
90 min. { Analgésie	27 %	60 %	66 %	77 %	91 %
{ σ_m	6 %	10 %	10 %	8 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	5 %	40 %	50 %	70 %	70 %
Intensité maximum de l'analgésie	46 %	72 %	78 %	84 %	97 %
Temps correspondant à ce maximum .	54	52	60	57	51

Formule de la droite de régression : $Y = 50 x + 31$
Dose-seuil calculée : 0,24 mg/kg

TABLEAU 6
HYDROCODONE (BASE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	2,5	4,0	5,0	6,0	8,0
Logarithmes de ces doses	0,40	0,60	0,70	0,77	0,90
Composition de la solution					
— Hydrocodone base (mg)	10	16	20	24	32
— Para-cymène (ml)	20	20	20	20	20
Volume administré (ml)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés	20	30	20	20	20
15 min. {					
Analgésie	16 %	20 %	22 %	26 %	29 %
σ_m	4 %	4 %	4 %	5 %	4 %
Animaux totalement analg.	0 %	3 %	0 %	0 %	5 %
30 min. {					
Analgésie	21 %	37 %	42 %	52 %	51 %
σ_m	5 %	6 %	8 %	8 %	8 %
Animaux totalement analg.	5 %	13 %	20 %	30 %	25 %
45 min. {					
Analgésie	31 %	54 %	55 %	59 %	66 %
σ_m	8 %	7 %	8 %	8 %	9 %
Animaux totalement analg.	15 %	30 %	35 %	40 %	45 %
60 min. {					
Analgésie	37 %	55 %	64 %	66 %	75 %
σ_m	9 %	7 %	8 %	8 %	7 %
Animaux totalement analg.	25 %	27 %	45 %	50 %	60 %
75 min. {					
Analgésie	36 %	47 %	60 %	61 %	69 %
σ_m	9 %	6 %	8 %	9 %	9 %
Animaux totalement analg.	25 %	20 %	40 %	45 %	50 %
90 min. {					
Analgésie	31 %	42 %	52 %	55 %	62 %
σ_m	8 %	6 %	8 %	9 %	8 %
Animaux totalement analg.	15 %	17 %	20 %	40 %	30 %
Intensité maximum de l'analgésie	38 %	56 %	64 %	66 %	75 %
Temps correspondant à ce maximum .	63	53	60	60	60
Formule de la droite de régression : $Y = 75 x + 9$					
Dose-seuil calculée : 0,76 mg/kg					

TABLEAU 7
PETHIDINE (BASE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	20	30	40	50
Logarithmes de ces doses	1,30	1,48	1,60	1,70
Composition de la solution				
— Péthidine base (mg)	80	120	160	200
— Para-cymène (ml)	20	20	20	20
Volume administré (ml)	0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	10
15 min. { Analgésie	14 %	12 %	11 %	32 %
{ σ_m	4 %	4 %	4 %	5 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	0 %
30 min. { Analgésie	21 %	27 %	37 %	49 %
{ σ_m	5 %	6 %	5 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	10 %
45 min. { Analgésie	29 %	42 %	61 %	81 %
{ σ_m	5 %	7 %	8 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	10 %	20 %	60 %
60 min. { Analgésie	39 %	56 %	74 %	87 %
{ σ_m	6 %	8 %	7 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	30 %	20 %	60 %
75 min. { Analgésie	42 %	62 %	79 %	90 %
{ σ_m	7 %	8 %	8 %	5 %
{ Animaux totalement analg.	20 %	40 %	50 %	70 %
90 min. { Analgésie	35 %	50 %	67 %	81 %
{ σ_m	6 %	7 %	9 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	20 %	20 %	30 %	50 %
Intensité maximum de l'analgésie	42 %	62 %	79 %	90 %
Temps correspondant à ce maximum .	75	75	75	72
Formule de la droite de régression : $Y = 120 x - 114$				
Dose-seuil calculée : 8,9 mg/kg				

TABLEAU 8
METHADONE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE PERCUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		2	3	4	5
Logarithmes de ces doses		0,30	0,48	0,60	0,70
Composition de la solution					
— Méthadone chl. (mg)		22,4	13,5	18,0	22,4
— Alcool éthylique (ml)		5	2	2	2
— Para-cymène (ml)		45	18	18	18
Volume administré (ml)		0,10	0,10	0,10	0,10
Nombre d'animaux utilisés		10	10	10	10
15 min.	Analgésie	17 %	30 %	30 %	32 %
	σ_m	8 %	7 %	7 %	10 %
	Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	10 %
30 min.	Analgésie	30 %	51 %	59 %	61 %
	σ_m	11 %	9 %	10 %	11 %
	Animaux totalement analg.	20 %	30 %	20 %	40 %
45 min.	Analgésie	40 %	61 %	72 %	94 %
	σ_m	12 %	12 %	11 %	6 %
	Animaux totalement analg.	20 %	50 %	50 %	90 %
60 min.	Analgésie	39 %	60 %	71 %	94 %
	σ_m	13 %	12 %	12 %	6 %
	Animaux totalement analg.	30 %	50 %	60 %	90 %
75 min.	Analgésie	30 %	46 %	55 %	71 %
	σ_m	12 %	12 %	11 %	9 %
	Animaux totalement analg.	10 %	30 %	20 %	30 %
90 min.	Analgésie	21 %	34 %	41 %	52 %
	σ_m	8 %	12 %	9 %	9 %
	Animaux totalement analg.	0 %	20 %	10 %	10 %
Intensité maximum de l'analgésie		41 %	62 %	75 %	97 %
Temps correspondant à ce maximum .		50	50	50	54
Formule de la droite de régression : $Y = 135 x - 1$					
Dose-seuil calculée : 1,0 mg/kg					

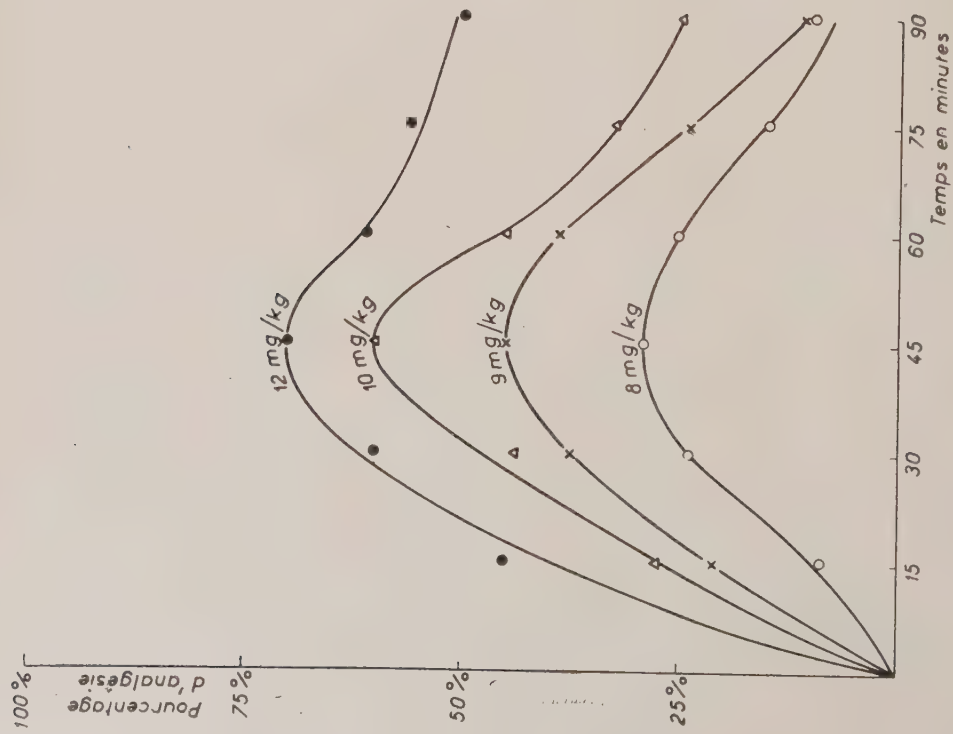


FIG. 1. — MORPHINE administrée par voie percutanée
Courbe action/temps

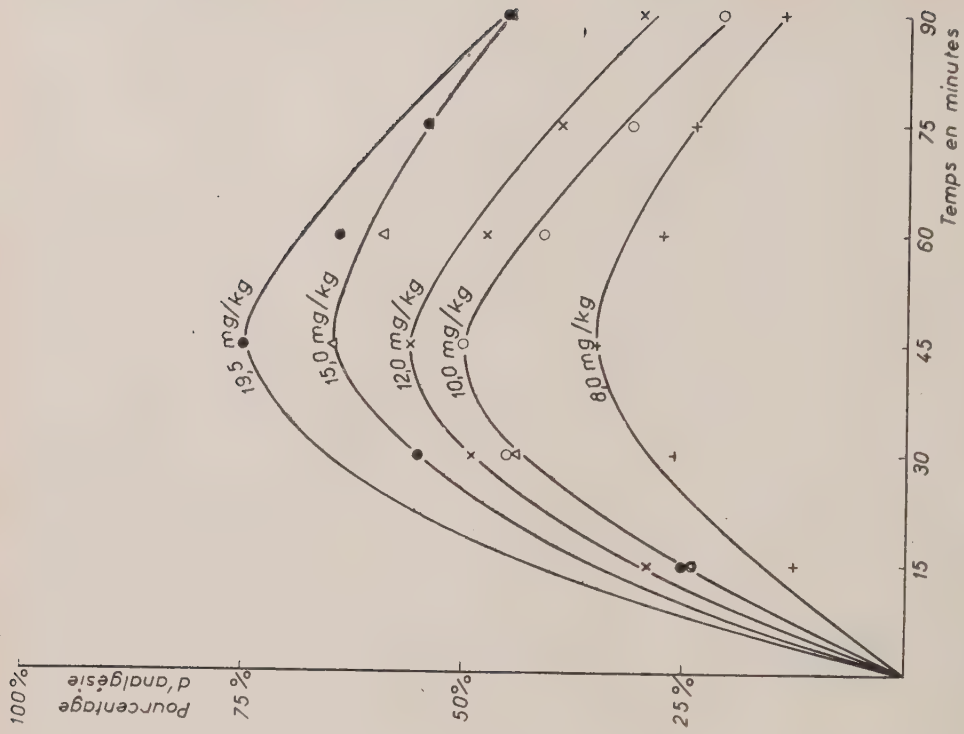


FIG. 2. — PANTOPON administré par voie percutanée
Courbe action/temps

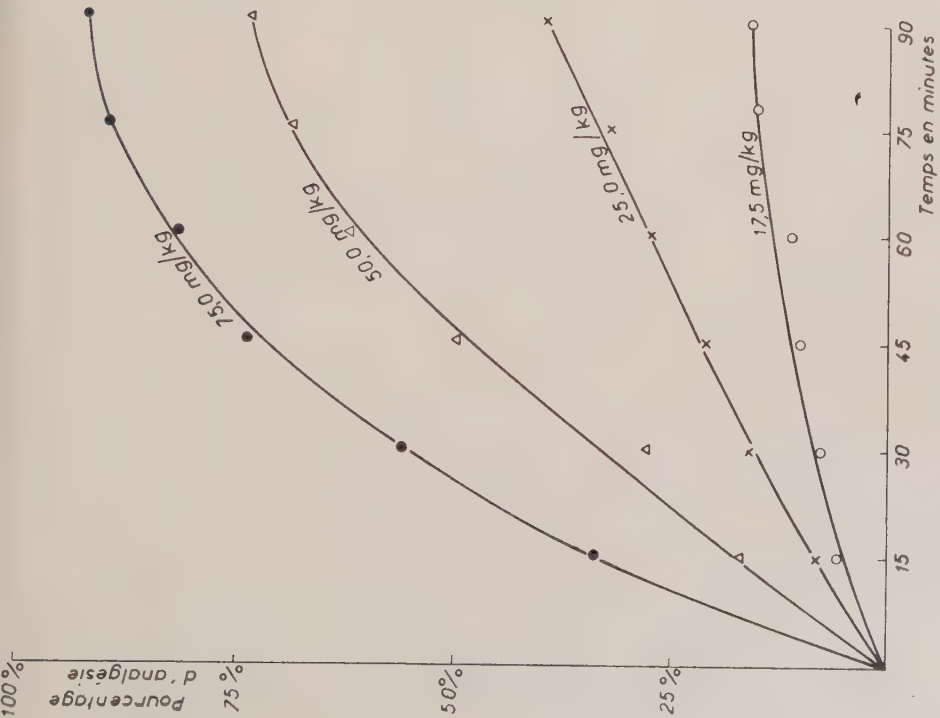


Fig. 3. — CODETHYLINÉ administrée par voie percutanée
Courbe action/temps

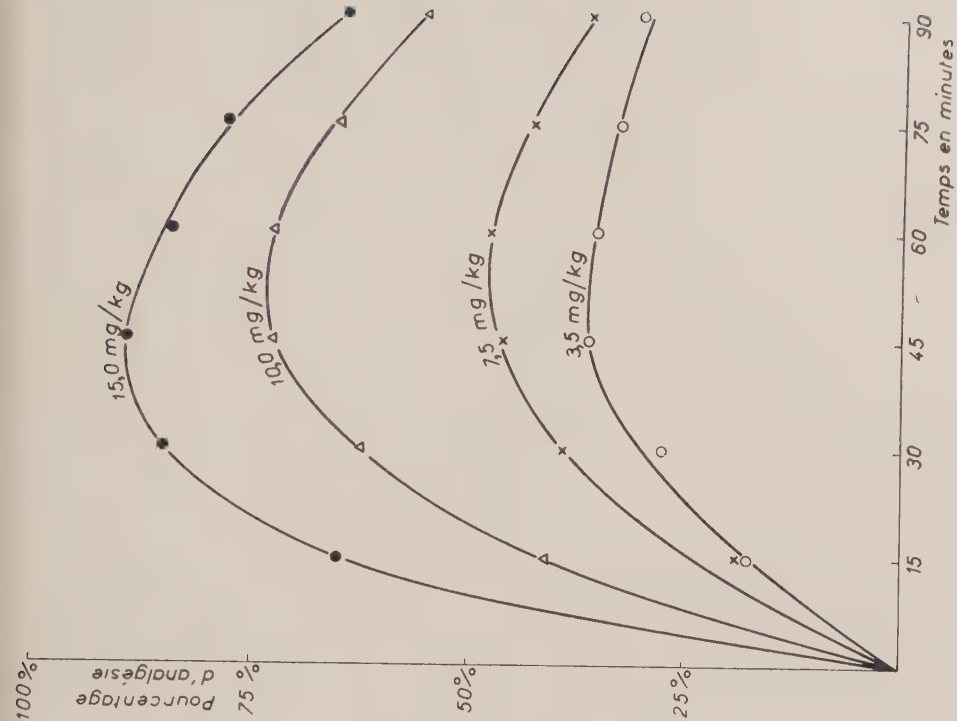


Fig. 4. — DIAMORPHINE administrée par voie percutanée
Courbe action/temps

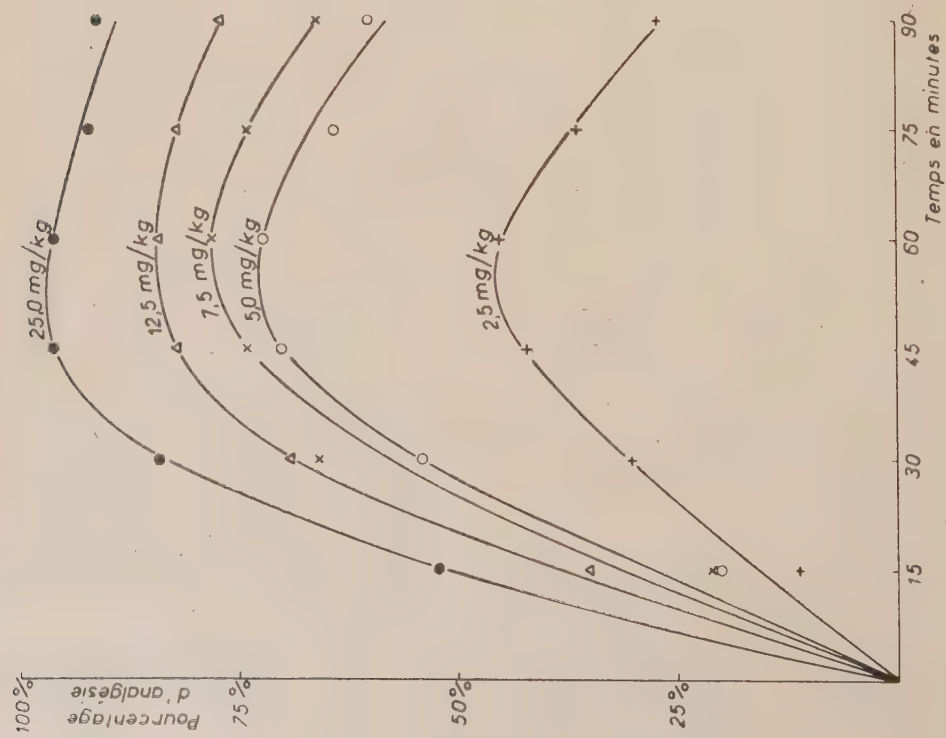


Fig. 5. — DIHYDRONE administrée par voie percutanée
Courbe action/temps

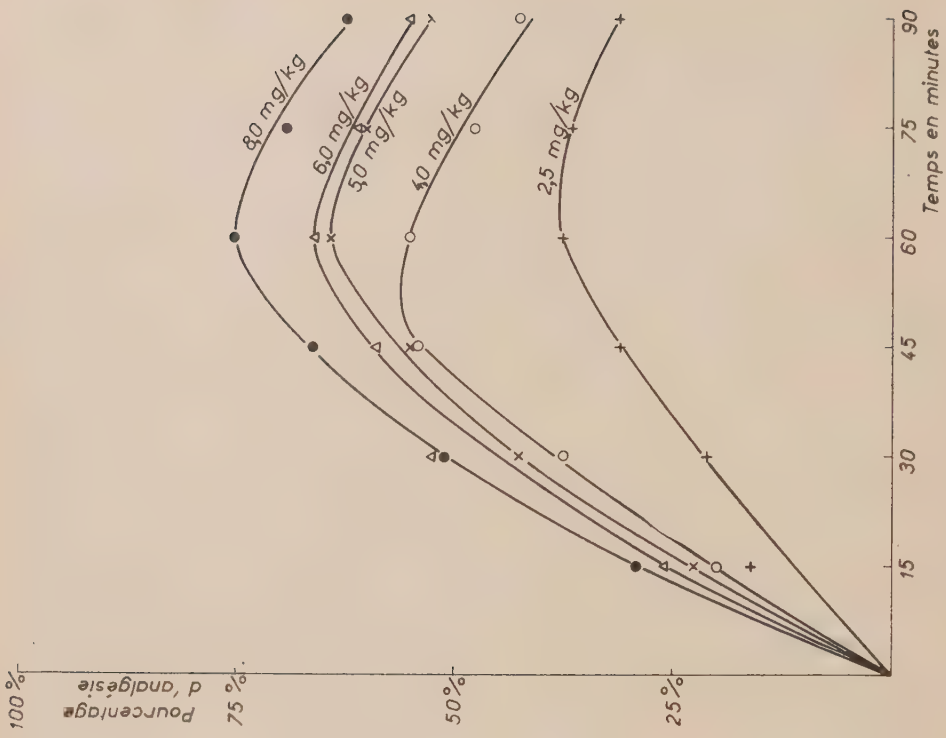


Fig. 6. — HYDROCODONE administrée par voie percutanée
Courbe action/temps

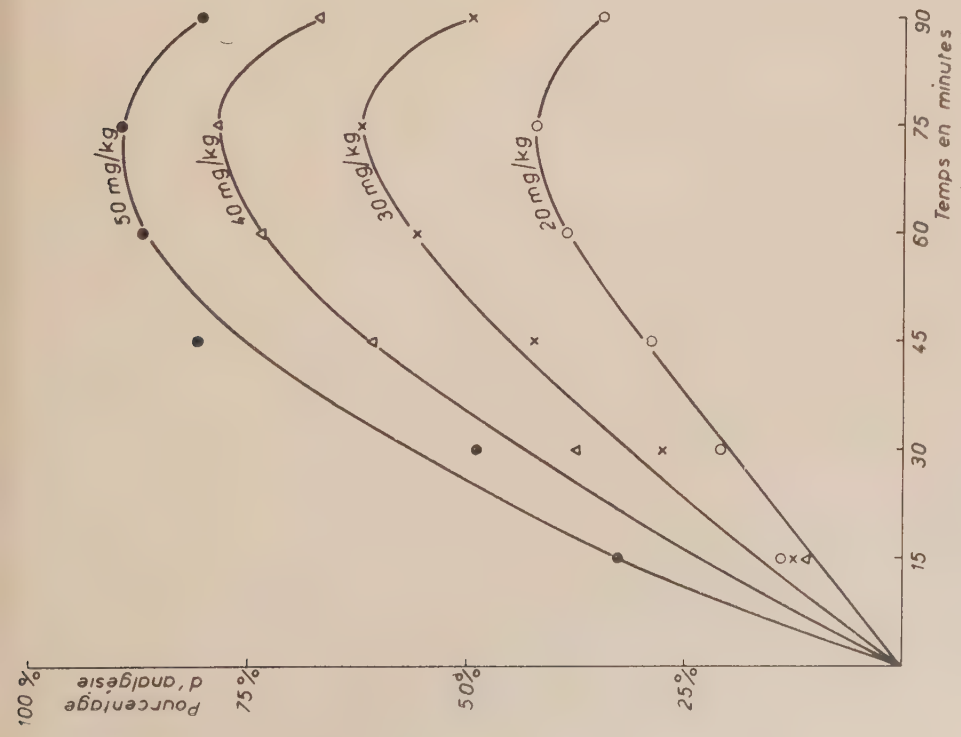


Fig. 7. — PETHIDINE administrée par voie percutanée
 Courbe action/temps

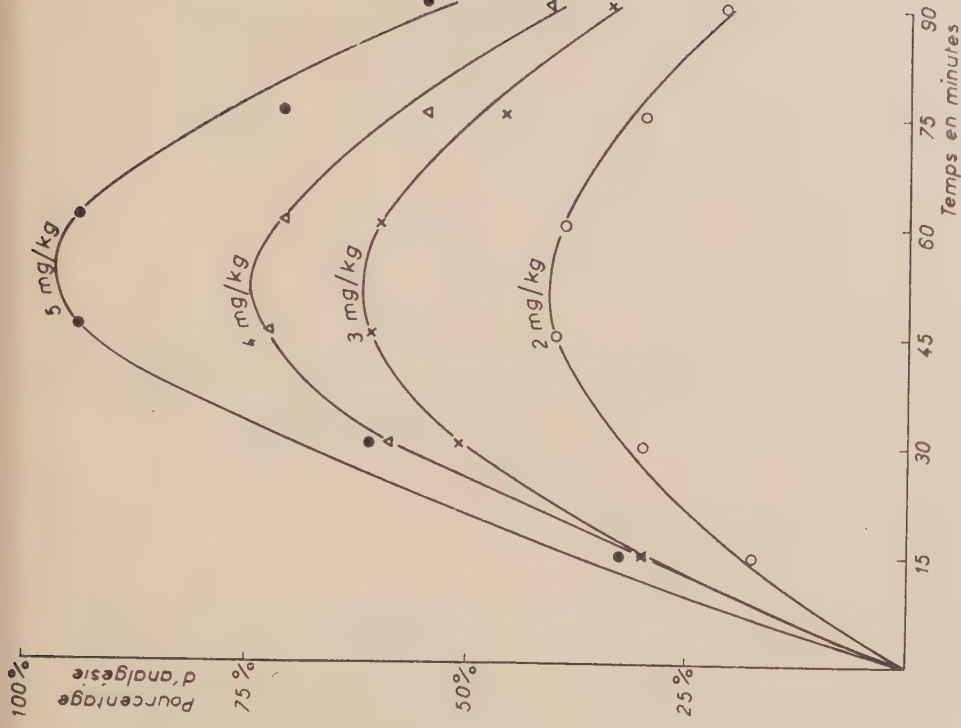


Fig. 8. — METHADONE administrée par voie percutanée
 Courbe action/temps

ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES PAR VOIE SOUS-CUTANEE

L'administration des analgésiques par voie percutanée n'ayant pas, avant nous, donné lieu à une étude quantitative, nous ne saurions conclure sur les résultats de nos expériences sans y adjoindre un terme de comparaison. Aussi avons-nous administré ces mêmes analgésiques dans les mêmes conditions expérimentales, mais cette fois par voie sous-cutanée puisque, selon ERCOLI et coll. (1945) et BIANCHI et coll. (1954), c'est cette voie qui donne les résultats les plus satisfaisants dans ce domaine.

Sauf l'hydrocodone, qui nous était fournie sous forme de bitartrate, nous avons utilisé ces substances sous forme de chlorhydrate afin que l'on ne puisse pas attribuer à l'influence de l'anion, des différences d'efficacité.

Le véhicule employé est une solution isotonique de chlorure de sodium à 9‰. Nous injectons uniformément à chaque animal un volume égal à 0,20 ml de solution.

Nous exprimons les quantités administrées en mg/kg d'analgésique-base, comme par voie percutanée. Les coefficients à appliquer pour connaître la dose désirée d'analgésiques-sels sont donnés, comme précédemment, par le rapport des masses moléculaires de l'analgésique-sel et de l'analgésique-base :

$$\text{— pour la morphine} : \frac{376}{303} = 1,24$$

$$\text{— pour le pantopon} : \frac{123}{100} = 1,23$$

$$\text{— pour la codéthyline : } \frac{385}{331} = 1,16$$

$$\text{— pour la diamorphine : } \frac{424}{370} = 1,14$$

$$\text{— pour la dihydroné : } \frac{405}{315} = 1,29$$

$$\text{— pour l'hydrocodoné : } \frac{494}{299} = 1,65$$

$$\text{— pour la péthidine : } \frac{284}{247} = 1,15$$

$$\text{— pour la méthadone : } \frac{346}{309} = 1,12$$

Nous renvoyons directement aux tableaux et courbes étant donné que les conditions expérimentales ne présentent aucune particularité.

Dans les *figures 17 et 18*, on trouvera les droites de régression correspondant aux 8 analgésiques respectivement administrés par voie percutanée et sous-cutanée.

TABLEAU 9
MORPHINE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		3	4	5	6
Logarithmes de ces doses		0,48	0,60	0,70	0,78
Composition de la solution					
— Morphine chl. (mg)		15	24,8	12,4	14,9
— Sérum physiologique (ml)		40	50	20	20
Volume administré (ml)		0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés		20	20	20	20
15 min.	Analgésie	21 %	22 %	42 %	50 %
	σ_m	7 %	7 %	7 %	9 %
	Animaux totalement analg.	10 %	5 %	15 %	25 %
30 min.	Analgésie	30 %	41 %	70 %	79 %
	σ_m	7 %	9 %	8 %	7 %
	Animaux totalement analg.	15 %	25 %	50 %	65 %
45 min.	Analgésie	35 %	54 %	75 %	82 %
	σ_m	8 %	8 %	8 %	7 %
	Animaux totalement analg.	15 %	35 %	60 %	70 %
60 min.	Analgésie	30 %	46 %	67 %	74 %
	σ_m	9 %	9 %	8 %	8 %
	Animaux totalement analg.	20 %	30 %	35 %	50 %
75 min.	Analgésie	24 %	40 %	54 %	57 %
	σ_m	9 %	9 %	7 %	8 %
	Animaux totalement analg.	15 %	20 %	15 %	30 %
90 min.	Analgésie	10 %	32 %	39 %	46 %
	σ_m	6 %	9 %	7 %	8 %
	Animaux totalement analg.	5 %	15 %	5 %	25 %
Intensité maximum de l'analgésie		35 %	54 %	75 %	84 %
Temps correspondant à ce maximum .		45	45	42	40
Formule de la droite de régression : $Y = 169 x - 46$					
Dose-seuil calculée : 1,9 mg/kg					

TABLEAU 10
PANTOPON (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉ PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	3,25	4,00	4,90	5,75	6,50
Logarithmes de ces doses	0,51	0,60	0,69	0,76	0,81
Composition de la solution					
— Pantopon chl. (mg)	20	25	12	14	16
— Sérum physiologique (ml)	50	50	20	20	20
Volume administré (ml)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés	20	10	10	10	10
15 min. { Analgésie	4 %	10 %	17 %	30 %	57 %
{ σ_m	2 %	3 %	6 %	11 %	11 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	10 %	30 %
30 min. { Analgésie	26 %	35 %	42 %	64 %	87 %
{ σ_m	6 %	6 %	12 %	11 %	9 %
{ Animaux totalement analg.	5 %	0 %	20 %	30 %	80 %
45 min. { Analgésie	36 %	56 %	64 %	77 %	99 %
{ σ_m	7 %	10 %	11 %	11 %	1 %
{ Animaux totalement analg.	15 %	20 %	30 %	60 %	90 %
60 min. { Analgésie	27 %	45 %	49 %	56 %	94 %
{ σ_m	8 %	14 %	10 %	11 %	4 %
{ Animaux totalement analg.	15 %	30 %	10 %	20 %	70 %
75 min. { Analgésie	12 %	39 %	36 %	37 %	80 %
{ σ_m	5 %	13 %	10 %	9 %	10 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	20 %	10 %	10 %	60 %
90 min. { Analgésie	6 %	24 %	25 %	22 %	64 %
{ σ_m	4 %	9 %	10 %	7 %	12 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	0 %	40 %
Intensité maximum de l'analgésie	36 %	56 %	64 %	77 %	99 %
Temps correspondant à ce maximum .	45	43	45	43	47

Formule de la droite de régression : $Y = 189 x - 61$
Dose-seuil calculée : 2,1 mg/kg

TABLEAU 11
CODETHYLINE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	15	25	40	50	60
Logarithmes de ces doses	1,18	1,40	1,60	1,70	1,78
Composition de la solution					
— Codéthyline chl. (mg)	34,8	58	92,8	116	139,2
— Sérum physiologique (ml)	20	20	20	20	20
Volume administré (ml)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	20	10
15 min. { Analgésie	5 %	26 %	42 %	55 %	44 %
{ σ_m	4 %	4 %	12 %	8 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	20 %	40 %	0 %
30 min. { Analgésie	7 %	41 %	62 %	66 %	77 %
{ σ_m	5 %	8 %	13 %	9 %	9 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	10 %	50 %	45 %	60 %
45 min. { Analgésie	14 %	45 %	64 %	67 %	75 %
{ σ_m	5 %	9 %	13 %	9 %	10 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	10 %	50 %	60 %	50 %
60 min. { Analgésie	12 %	36 %	37 %	57 %	64 %
{ σ_m	4 %	6 %	8 %	8 %	13 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	35 %	50 %
75 min. { Analgésie	9 %	27 %	27 %	45 %	50 %
{ σ_m	4 %	7 %	9 %	9 %	13 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	30 %	40 %
90 min. { Analgésie	6 %	18 %	17 %	32 %	46 %
{ σ_m	3 %	5 %	10 %	9 %	12 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	20 %	40 %
Intensité maximum de l'analgésie	14 %	45 %	65 %	69 %	78 %
Temps correspondant à ce maximum .	45	42	39	39	35
Formule de la droite de régression : $Y = 99 x - 97$					
Dose-seuil calculée : 9,5 mg/kg					

TABLEAU 12
DIAMORPHINE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		0,50	0,65	0,80	1,00
Logarithmes de ces doses		1,70	1,81	1,90	0,00
Composition de la solution					
— Diamorphine chl. (mg)		28,5	37,0	18,2	22,8
— Sérum physiologique (ml)		500	500	200	200
Volume administré (ml)		0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés		10	20	10	10
15 min.	Analgésie	42 %	61 %	81 %	91 %
	σ_m	8 %	9 %	7 %	4 %
	Animaux totalement analg.	40 %	50 %	70 %	90 %
30 min.	Analgésie	12 %	31 %	52 %	76 %
	σ_m	3 %	5 %	8 %	6 %
	Animaux totalement analg.	10 %	20 %	40 %	70 %
45 min.	Analgésie	0 %	6 %	29 %	42 %
	σ_m		2 %	4 %	6 %
	Animaux totalement analg.		0 %	20 %	30 %
60 min.	Analgésie		0 %	9 %	10 %
	σ_m			3 %	3 %
	Animaux totalement analg.			0 %	0 %
75 min.	Analgésie			0 %	0 %
	σ_m				
	Animaux totalement analg.				
Intensité maximum de l'analgésie		42 %	61 %	81 %	91 %
Temps correspondant à ce maximum .		15	15	15	15
Formule de la droite de régression : $Y = 167 x + 93$ Dose-seuil calculée : 0,28 mg/kg					

TABLEAU 13
DIHYDRONE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	0,8	1,0	1,2	1,5
Logarithmes de ces doses	1,90	0,00	0,08	0,18
Composition de la solution				
— Dihydrone chl. (mg)	20,5	26,0	31,0	19,3
— Sérum physiologique (ml)	200	200	200	100
Volume administré (ml)	0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	20
15 min. { Analgésie	35 %	50 %	70 %	87 %
{ σ_m	10 %	14 %	10 %	5 %
{ Animaux totalement analg.	10 %	40 %	50 %	75 %
30 min. { Analgésie	25 %	46 %	62 %	87 %
{ σ_m	8 %	10 %	10 %	5 %
{ Animaux totalement analg.	10 %	30 %	50 %	70 %
45 min. { Analgésie	9 %	34 %	40 %	46 %
{ σ_m	4 %	9 %	10 %	8 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	30 %	10 %	15 %
60 min. { Analgésie	2 %	20 %	22 %	26 %
{ σ_m	2 %	6 %	6 %	8 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	10 %	0 %	10 %
75 min. { Analgésie	0 %	14 %	12 %	14 %
{ σ_m		6 %	6 %	5 %
{ Animaux totalement analg.		10 %	0 %	0 %
90 min. { Analgésie		6 %	6 %	7 %
{ σ_m		5 %	5 %	3 %
{ Animaux totalement analg.		0 %	0 %	0 %
Intensité maximum de l'analgésie	36 %	51 %	71 %	90 %
Temps correspondant à ce maximum .	18	20	18	24
Formule de la droite de régression : $Y = 198 x + 54$				
Dose-seuil calculée : 0,54 mg/kg				

TABLEAU 14
HYDROCODONE (BITARTRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	1,5	2,00	3,0	4,0
Logarithmes de ces doses	0,18	0,30	0,48	0,60
Composition de la solution				
— Hydrocodone bitartrate (mg) ..	25	33	25	33
— Sérum physiologique (ml)	100	100	50	50
Volume administré (ml)	0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	20
15 min. {				
Analgésie	19 %	37 %	59 %	66 %
σ_m	6 %	10 %	11 %	9 %
Animaux totalement analg.	0 %	10 %	30 %	50 %
30 min. {				
Analgésie	31 %	49 %	66 %	75 %
σ_m	11 %	11 %	10 %	9 %
Animaux totalement analg.	10 %	20 %	40 %	65 %
45 min. {				
Analgésie	19 %	45 %	54 %	67 %
σ_m	10 %	12 %	11 %	9 %
Animaux totalement analg.	0 %	30 %	30 %	40 %
60 min. {				
Analgésie	7 %	35 %	39 %	56 %
σ_m	6 %	11 %	10 %	8 %
Animaux totalement analg.	0 %	10 %	10 %	20 %
75 min. {				
Analgésie	2 %	17 %	30 %	39 %
σ_m		8 %	11 %	7 %
Animaux totalement analg.	0 %	0 %	10 %	5 %
90 min. {				
Analgésie	0 %	9 %	20 %	27 %
σ_m		4 %	9 %	6 %
Animaux totalement analg.		0 %	0 %	5 %
Intensité maximum de l'analgésie	31 %	49 %	66 %	75 %
Temps correspondant à ce maximum .	30	30	28	30
Formule de la droite de régression : $Y = 101 x + 16$				
Dose-seuil calculée : 0,71 mg/kg				

TABLEAU 15
PETHIDINE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTREE PAR VOIE SOUS-CUTANEE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)	12,5	15,0	17,5	20,0
Logarithmes de ces doses	1,10	1,18	1,24	1,30
Composition de la solution				
— Péthidine chl. (mg)	28,7	34,4	40,1	45,9
— Sérum physiologique (ml)	20	20	20	20
Volume administré (ml)	0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	10
15 min. { Analgésie	30 %	52 %	81 %	90 %
{ σ_m	10 %	10 %	12 %	8 %
{ Animaux totalement analg.	10 %	30 %	80 %	80 %
30 min. { Analgésie	22 %	40 %	52 %	62 %
{ σ_m	9 %	10 %	12 %	10 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	20 %	20 %	30 %
45 min. { Analgésie	10 %	31 %	34 %	35 %
{ σ_m	4 %	11 %	10 %	9 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	10 %	10 %	0 %
60 min. { Analgésie	2 %	20 %	21 %	19 %
{ σ_m	2 %	8 %	8 %	6 %
{ Animaux totalement analg.	0 %	0 %	0 %	0 %
75 min. { Analgésie		10 %	10 %	7 %
{ σ_m		4 %	5 %	4 %
{ Animaux totalement analg.		0 %	0 %	0 %
Intensité maximum de l'analgésie	30 %	52 %	81 %	90 %
Temps correspondant à ce maximum .	15	15	15	15
Formule de la droite de régression : $Y = 313 x - 314$				
Dose-seuil calculée : 10 mg/kg				

TABLEAU 16
METHADONE (CHLORHYDRATE)
ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Doses d'analgésique base (exprimées en mg/kg)		1,0	1,2	1,3	1,5
Logarithmes de ces doses		0,00	0,08	0,11	0,18
Composition de la solution					
— Méthadone chl. (mg)		22,4	26,9	29,1	33,6
— Sérum physiologique (ml)		200	200	200	200
Volume administré (ml)		0,20	0,20	0,20	0,20
Nombre d'animaux utilisés		10	10	10	10
15 min.	Analgésie	24 %	36 %	69 %	85 %
	σ_m	10 %	12 %	11 %	10 %
	Animaux totalement analg.	10 %	20 %	40 %	80 %
30 min.	Analgésie	27 %	52 %	76 %	94 %
	σ_m	10 %	12 %	11 %	7 %
	Animaux totalement analg.	10 %	30 %	60 %	90 %
45 min.	Analgésie	26 %	52 %	62 %	82 %
	σ_m	10 %	11 %	13 %	7 %
	Animaux totalement analg.	10 %	30 %	50 %	50 %
60 min.	Analgésie	16 %	44 %	54 %	62 %
	σ_m	10 %	13 %	13 %	11 %
	Animaux totalement analg.	10 %	20 %	50 %	40 %
75 min.	Analgésie	13 %	37 %	42 %	39 %
	σ_m	10 %	12 %	14 %	11 %
	Animaux totalement analg.	10 %	20 %	30 %	20 %
90 min.	Analgésie	11 %	27 %	29 %	25 %
	σ_m	10 %	10 %	13 %	10 %
	Animaux totalement analg.	10 %	10 %	10 %	10 %
Intensité maximum de l'analgésie		28 %	54 %	76 %	95 %
Temps correspondant à ce maximum .		33	36	27	27
Formule de la droite de régression : $Y = 382 x + 29$					
Dose-seuil calculée : 0,84 mg/kg					

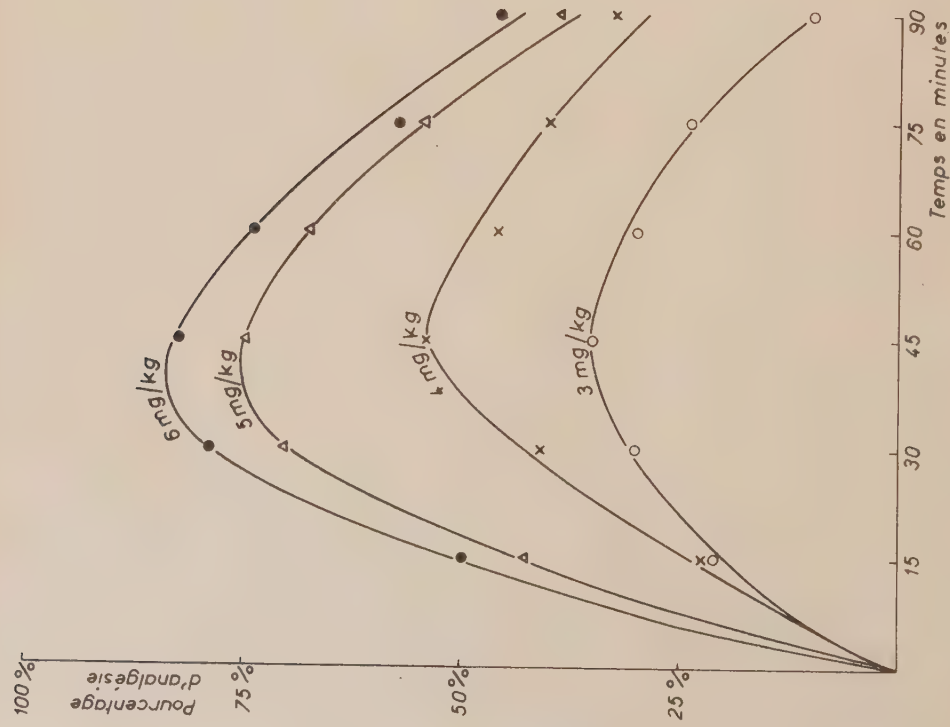


FIG. 9. — MORPHINE administrée par voie sous-cutanée
 Courbe action/temps



FIG. 10. — PANTOPON administré par voie sous-cutanée
 Courbe action/temps

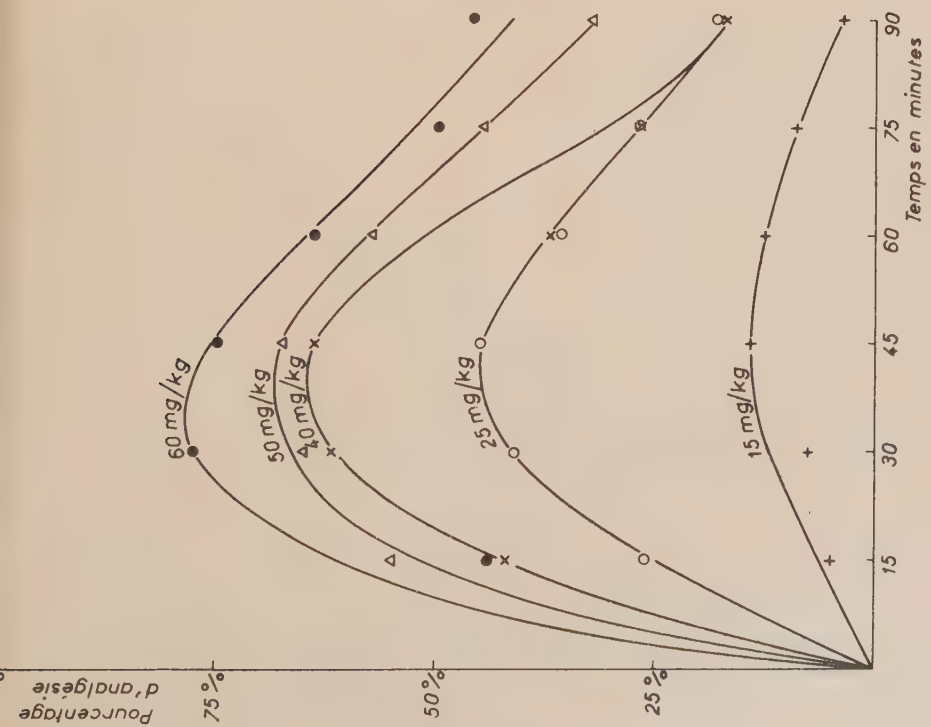


FIG. 11. — CODETHYLINÉ administrée par voie sous-cutanée
Courbe action/temps

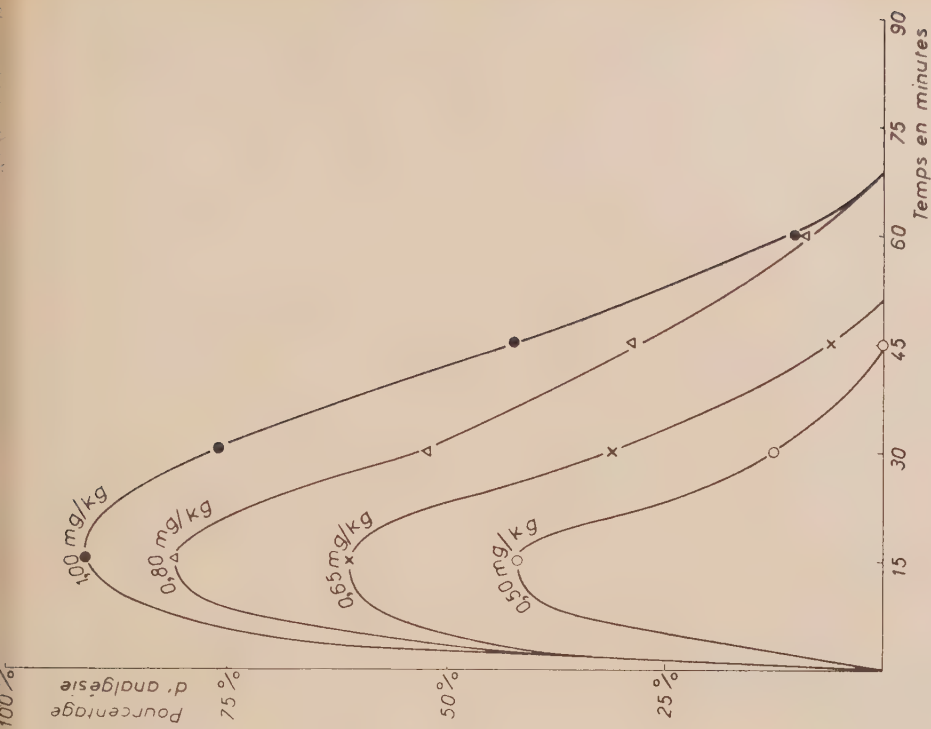


FIG. 12. — DIAMORPHINE administrée par voie sous-cutanée
Courbe action/temps

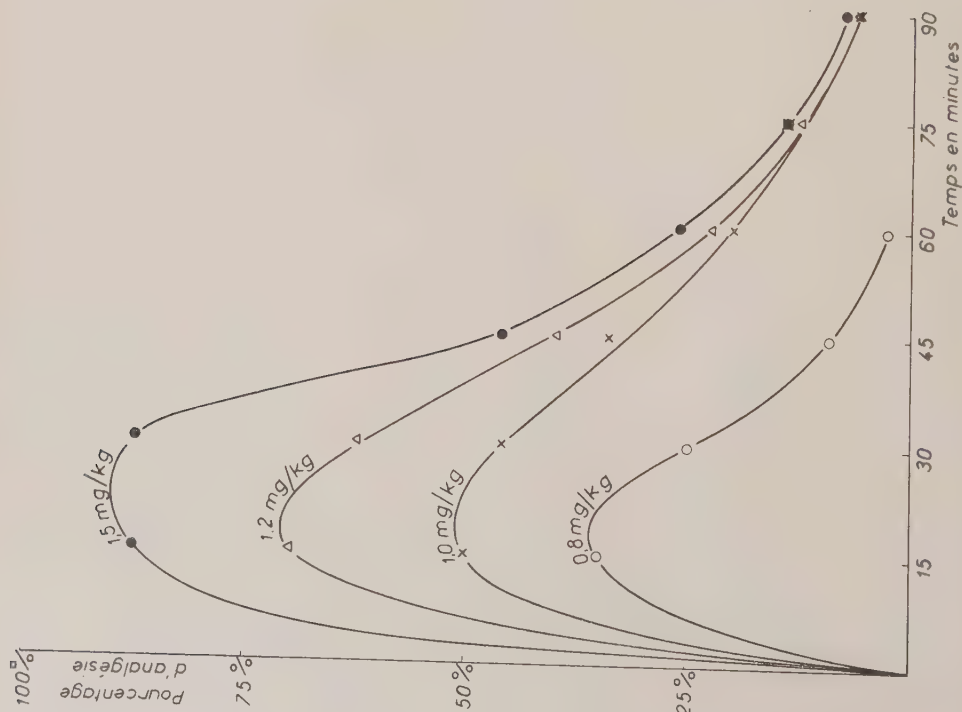


FIG. 13. — DIHYDRONE administrée par voie sous-cutanée
 Courbe action/temps

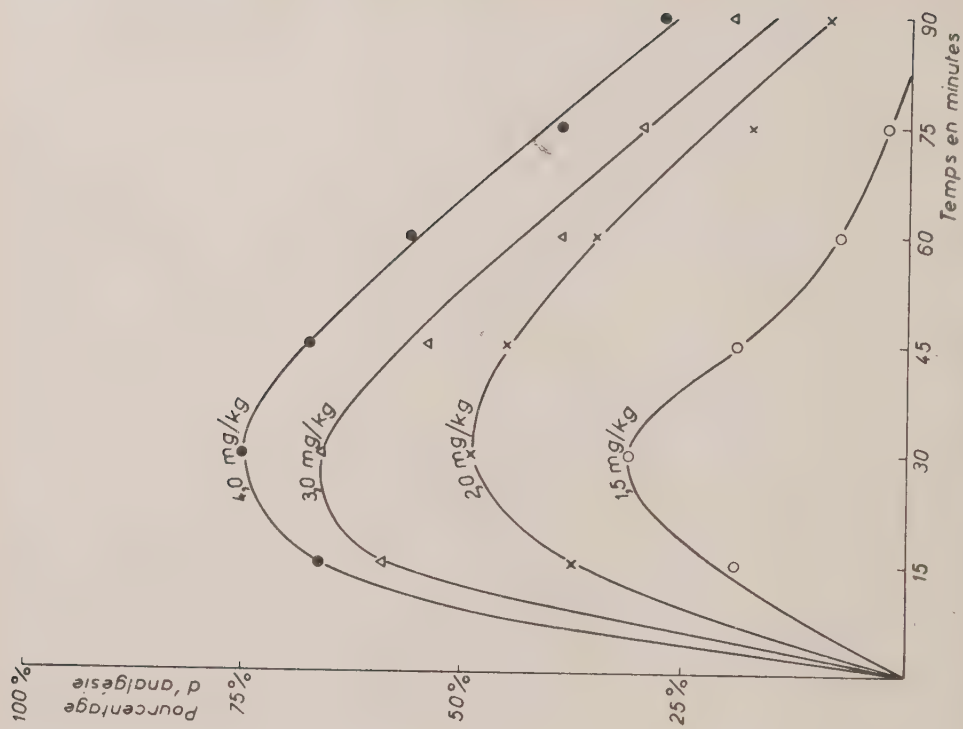


FIG. 14. — HYDROCODONE administrée par voie sous-cutanée
 Courbe action/temps

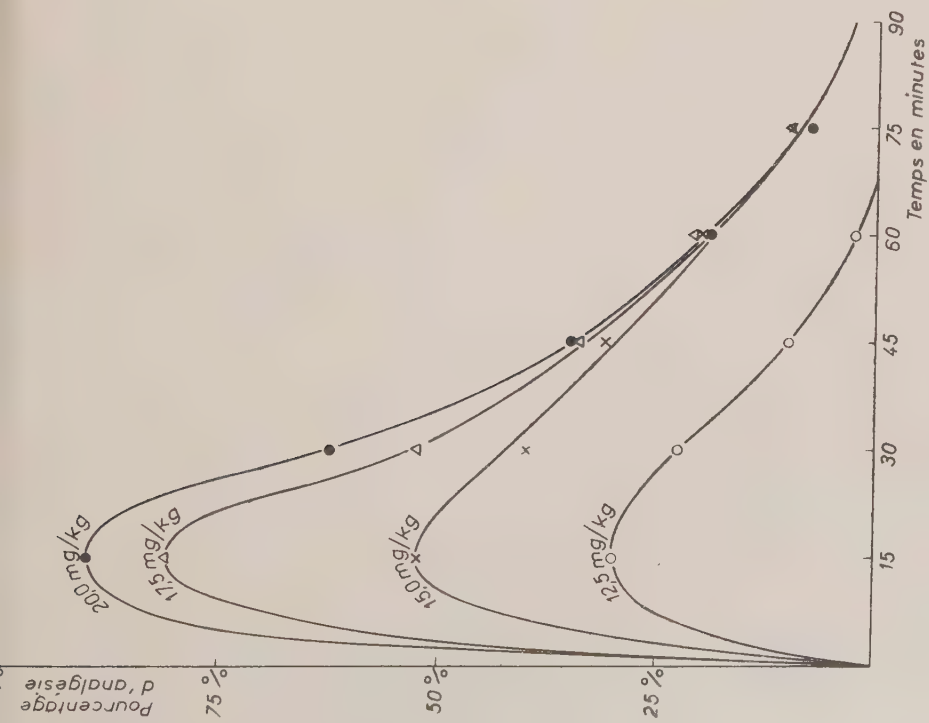


Fig. 15. — PETHIDINE administrée par voie sous-cutanée
Courbe action/temps

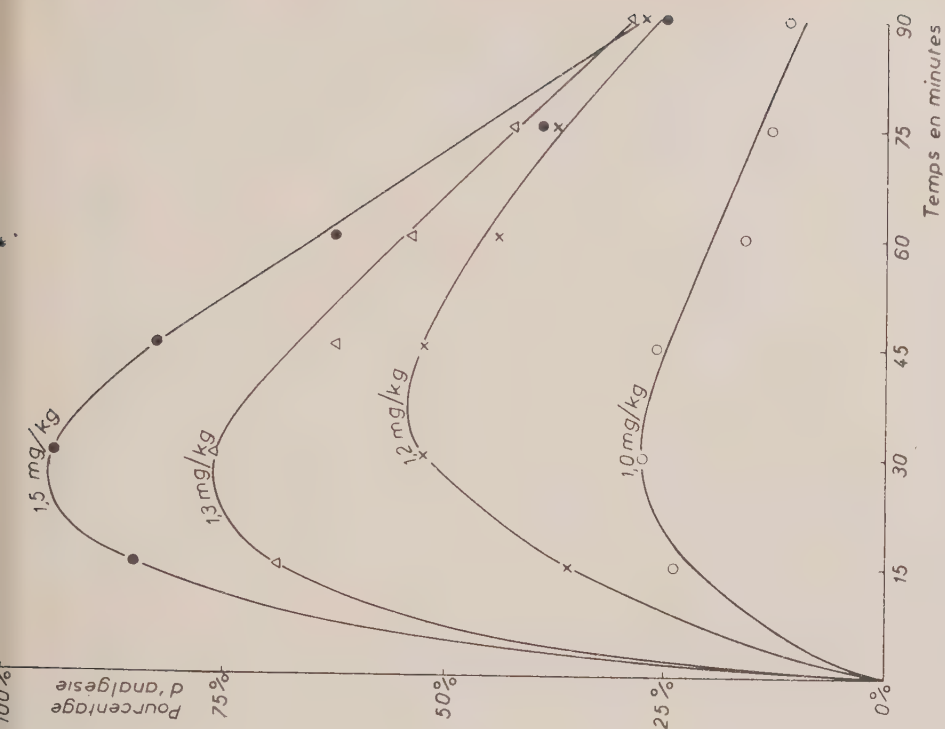


Fig. 16. — METHADONE administrée par voie sous-cutanée
Courbe action/temps

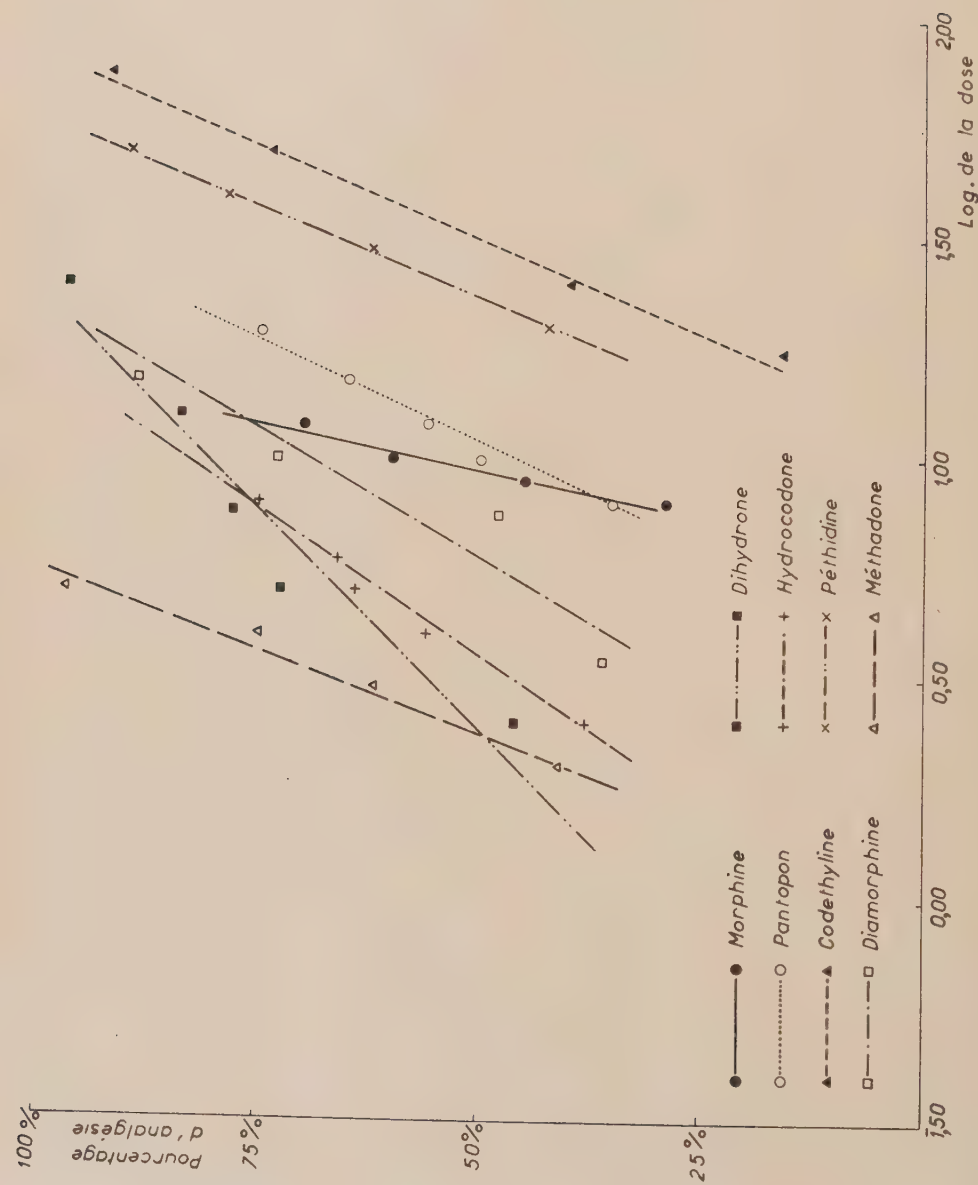


Fig. 17. — Action comparée des analgésiques administrés par voie percutanée

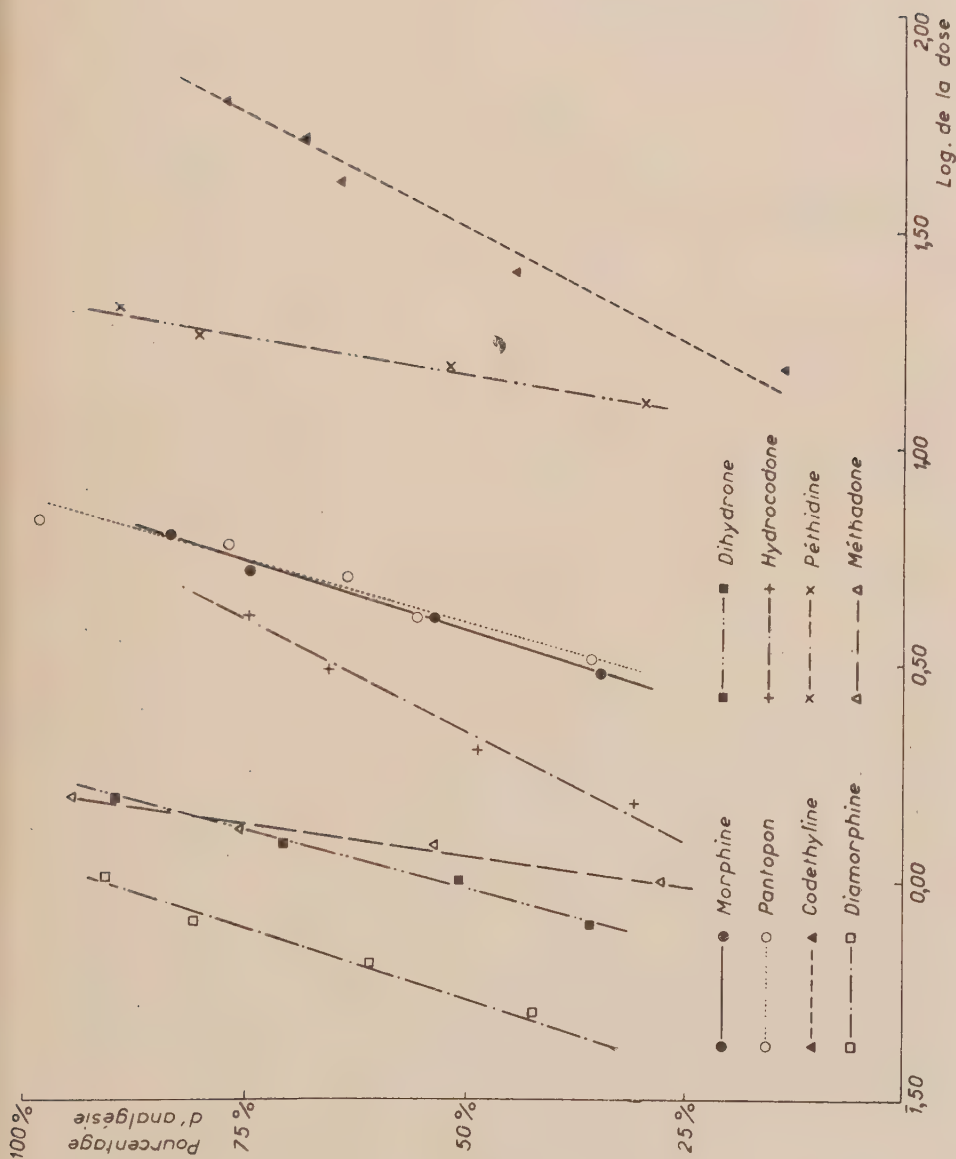


FIG. 18. — Action comparée des analgésiques administrés par voie sous-cutanée
Courbe action/dose

CHAPITRE IV

COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS

Dans ce chapitre, nous examinons et comparons les résultats obtenus en fonction des deux facteurs qui caractérisent tout phénomène analgésique : le temps et l'intensité.

I. — TEMPS

En ce qui concerne le temps, nous n'avons pas cherché à considérer la durée de l'analgésie mais plutôt le délai qui sépare l'administration du produit, du moment où l'analgésie parvient à son maximum d'intensité. Ce « temps d'action maximum » correspond à l'abscisse du point d'ordonnée maximum de la courbe action - temps. Nous pouvons aisément constater que pour un même analgésique ces maxima se trouvent approximativement situés sur une même verticale. Si toutefois on observe, suivant les doses, une dispersion autour d'une même abscisse, on observera que le sens de la variation ne joue pas en fonction de la dose, si bien qu'on peut attribuer aux erreurs d'expérience ces différences, d'ailleurs peu importantes. Toutefois une conclusion s'impose : quelle que soit la dose de la substance analgésique administrée, le maximum d'intensité analgésique survient après un temps constant, caractéristique de la substance considérée.

Pour chaque voie d'administration, nous classerons les analgésiques par ordre croissant de vitesse d'activité, en indiquant les temps nécessaires pour parvenir au maximum d'action. Ces temps correspondent à la moyenne arithmétique des essais pour les diverses doses d'un même produit.

TABLEAU 17
TEMPS D'ACTION MAXIMUM

Voie percutanée		Voie sous-cutanée	
Pantopon	44 minutes	Diamorphine ...	15 minutes
Morphine	45 «	Péthidine	15 «
Diamorphine ...	49 «	Dihydrone	20 «
Méthadone	51 «	Hydrocodone ..	30 «
Dihydrone	55 «	Méthadone	31 «
Hydrocodone ..	59 «	Codéthyline	40 «
Péthidine	74 «	Morphine	43 «
Codéthyline	90 «	Pantopon	45 «

Comme on peut le constater, les temps d'action maximum sont nettement plus longs par voie percutanée : cette voie d'administration procure un effet moins rapide mais aussi plus durable. Mais il y a lieu de remarquer de plus que l'ordre dans lequel se classent ces substances suivant le déroulement chronologique de leur action, diffère selon la voie. Pour concrétiser cette remarque, nous avons calculé, pour chaque substance, le rapport :

$$\frac{\text{temps maximum d'action par voie percutanée}}{\text{temps maximum d'action par voie sous-cutanée}}$$

Les chiffres obtenus ont été les suivants :

- 4,9 pour la péthidine
- 3,3 pour la diamorphine
- 2,7 pour la dihydrone
- 2,2 pour la codéthyline
- 2,0 pour l'hydrocodone
- 1,6 pour la méthadone

L'action par la voie percutanée est sensiblement aussi rapide que par la voie sous-cutanée pour la morphine et le pantopon. L'utilité de ces constatations peut se faire sentir lorsqu'on se préoccupe de la vitesse d'établissement et de la durée d'une analgésie.

II. — INTENSITE

Pour procéder à l'évaluation de l'intensité d'analgésique des produits étudiés, nous nous référerons aux *graphiques 17 et 18* (p. 103 et 104) qui expriment pour chaque substance le pourcentage d'analgésie en fonction du logarithme de la dose utilisée. Etant donné que

le pourcentage d'analgésie est une fonction linéaire du logarithme de la dose, on peut calculer algébriquement, aux erreurs expérimentales près, l'effet analgésique d'une dose connue, à partir de la formule de la droite de régression. De manière plus approximative, on peut également, lorsqu'on connaît la dose administrée, porter sur l'axe des abscisses le logarithme de cette dose ; à partir de ce point on mène une parallèle à l'axe des ordonnées qui coupe la droite de régression de la substance considérée en un point dont l'ordonnée exprime l'intensité de l'analgésie obtenue. L'opération inverse est possible et, à partir de la formule algébrique ou du graphique correspondant, on peut calculer la dose d'analgésique nécessaire pour obtenir un effet déterminé. Cela permet la comparaison de plusieurs analgésiques, connaissant les doses respectives qui produisent un effet identique au point de vue intensité : le quotient de ces doses par rapport à l'une d'elles donnera les coefficients d'activité relatifs à chaque substance.

Cependant, on observe que le test de parallélisme ne s'applique pas car les pentes des droites de régression ne sont pas égales, et à un accroissement donné de la dose administrée, correspond, selon les substances utilisées, une augmentation plus ou moins grande de l'intensité analgésique. Il est plus surprenant encore d'observer que pour une même substance, la pente de la droite de régression varie selon la voie d'administration. Pour concrétiser ces remarques, nous avons calculé les pentes respectives des droites de régression pour la voie percutanée et la voie sous-cutanée. Les valeurs de ces angles sont seulement valables pour l'échelle que nous avons utilisée : une unité de cette échelle correspond sur l'axe des abscisses à une valeur logarithmique égale à 0.50 et sur l'axe des ordonnées à 25 % d'analgésie.

TABLEAU 18
PENTES DES DROITES DE REGRESSION

	<i>Voie percutanée</i>	<i>Voie sous-cutanée</i>
Morphine	78°	72°
Pantopon	65°	75°
Codéthyline	67°	63°
Diamorphine	60°	73°
Dihydrone	45°	76°
Hydrocodone	56°	64°
Péthidine	67°	81°
Méthadone	70°	83°

Comme le fait remarquer JACOB (1954), « si le test de parallélisme ne s'applique pas, les comparaisons quantitatives deviennent beaucoup plus complexes, mais le non parallélisme est intéressant à lui seul puisqu'il montre qu'il n'existe pas un rapport d'activité constant mais un rapport variant avec le niveau d'action considéré ; ceci explique déjà vraisemblablement que des rapports divergents aient été observés par différents auteurs entre morphine et péthidine et il était illusoire de rechercher un rapport unique entre leurs activités ».

Nous choisisons la morphine comme analgésique de référence et nous établirons les coefficients d'activité des autres analgésiques par rapport à cet alcaloïde en calculant le rapport des doses qui ont produit une analgésie de même intensité.

Afin d'éviter le choix arbitraire d'un seul effet, nous prendrons trois niveaux d'intensité correspondant respectivement à 50 %, 62,5 % et 75 % d'analgésie, c'est-à-dire à la portion moyenne de l'échelle puisque nous ne considérons pas comme suffisamment significative toute analgésie inférieure à 25 %.

Dans le *tableau 19* sont classés par ordre d'activité décroissante les analgésiques administrés par voie percutanée. Y figurent les doses nécessaires pour obtenir des effets analgésiques de 50 %, 62,5 % et 75 % ainsi que les activités relatives R en prenant comme unité de référence l'activité de la morphine.

Le *tableau 20* fournit les mêmes indications en ce qui concerne les analgésiques administrés par voie sous-cutanée.

TABLEAU 19
ACTIVITE DES ANALGESIQUES
ADMINISTRES PAR VOIE PERCUTANEE

<i>Analgésic</i>	50 %		62,5 %		75 %	
	<i>Dose mg/kg</i>	<i>R</i>	<i>Dose mg/kg</i>	<i>R</i>	<i>Dose mg/kg</i>	<i>R</i>
Morphine	9,55	1,00	10,7	1,00	12,0	1,00
Méthadone	2,40	4,00	2,95	3,6	3,64	3,3
Dihydrone	2,45	3,9	4,27	2,5	7,59	1,6
Hydrocodone	3,55	2,7	5,13	2,1	7,59	1,6
Diamorphine	6,03	1,6	8,51	1,3	12,0	1,0
Pantopon	11,0	0,87	14,1	0,76	18,6	0,65
Péthidine	23,5	0,41	29,5	0,36	37,6	0,32
Codéthylène	31,7	0,30	40,7	0,26	52,5	0,23

TABLEAU 20
ACTIVITE DES ANALGESIQUES
ADMINISTRES PAR VOIE SOUS-CUTANEE

Analgésie	50 %		62,5 %		75 %	
	Dose mg/kg	R	Dose mg/kg	R	Dose mg/kg	R
Morphine	3,72	1,00	4,47	1,00	5,25	1,00
Diamorphine ..	0,55	6,9	0,65	6,9	0,76	6,9
Dihydrone	0,95	3,9	1,10	4,1	1,26	4,2
Méthadone	1,15	3,2	1,23	3,6	1,32	4,0
Hydrocodone ..	2,19	1,7	2,88	1,6	3,81	1,4
Pantopon	3,89	0,95	4,57	0,98	5,25	1,00
Péthidine	14,5	0,26	15,5	0,29	17,0	0,31
Codéthyline ...	30,9	0,12	41,7	0,11	55,0	0,10

On remarquera que l'ordre dans lequel s'inscrivent ces différentes substances diffère suivant la voie d'administration. Cela ne doit pas surprendre si l'on considère que les facteurs qui règlent l'absorption par la peau sont totalement différents de ceux qui interviennent dans l'absorption par le tissu conjonctif sous-cutané.

De plus, ces deux tableaux permettent d'observer que lorsqu'on passe de la voie sous-cutanée à la voie percutanée, l'activité relative d'un même analgésique varie. Mais, là encore, cette activité relative est différente selon le niveau d'intensité analgésique considéré. Le *tableau 21* indique, pour les mêmes pourcentages d'analgésie que précédemment, et pour chaque substance, le rapport :

$$\frac{\text{activité par voie percutanée}}{\text{activité par voie sous-cutanée}}$$

On constate à la vue de ces résultats que, pour tous les analgésiques envisagés sauf pour la morphine et la codéthyline, le coefficient d'activité va décroissant au fur et à mesure qu'augmente l'intensité analgésique et par conséquent la dose administrée. Au contraire, pour la morphine et la codéthyline, le coefficient d'activité croît avec la dose. On pouvait d'ailleurs s'attendre à cette conclusion

étant donné que, dans le cas de ces deux produits, les pentes des droites de régression sont plus grandes pour la voie percutanée que pour la voie sous-cutanée.

TABLEAU 21
RAPPORTS DES ACTIVITES PAR VOIE PERCUTANEE
ET PAR VOIE SOUS-CUTANEE

<i>Analgésie</i>	50 %	62,5 %	75 %
Codéthyline	0,98	1,03	1,05
Hydrocodone	0,62	0,56	0,50
Péthidine	0,62	0,53	0,46
Méthadone	0,48	0,42	0,36
Morphine	0,39	0,42	0,44
Pantopon	0,35	0,32	0,28
Dihydrone	0,39	0,27	0,17
Diamorphine	0,09	0,08	0,06

* *

Les comparaisons auxquelles nous avons procédé concernant aussi bien l'intensité que le temps d'analgésie, appellent une mise au point générale. Dans l'impossibilité où nous nous trouvons de caractériser par un seul chiffre l'activité comparée d'un même analgésique administré par les deux voies envisagées, nous sommes conduits à tenir compte, dans chaque cas particulier, des deux critères que sont le niveau d'analgésie et le « temps d'action maximum ».

La codéthyline doit être mise à part car, à doses égales par l'une ou l'autre voie d'administration, elle permet d'obtenir un effet analgésique identique. Parmi les huit substances étudiées, elle est la seule qui permette de formuler cette remarque. Toutefois une différence apparaît entre les résultats selon le mode d'administration auquel on a recours : le niveau maximum d'analgésie est atteint plus tardivement par voie percutanée et, en conséquence, l'effet se prolonge bien au delà de ce que l'on peut observer par voie sous-cutanée. La codéthyline est l'analgésique qui, semble-t-il, répond le mieux à ce qu'il est permis d'attendre de l'administration percutanée.

La morphine et le pantopon sont également intéressants car leur rapidité d'action est la même, quelle que soit la voie utilisée. L'emploi

TABLEAU 22

ACTIVITE PAR RAPPORT A LA MORPHINE DES ANALGESIQUES ETUDIES PAR DIVERS AUTEURS

<i>Analgésique</i>	<i>Nature du stimulus</i>	<i>Espèce animale</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Activité par rapport à la morphine</i>	<i>Auteurs</i>
PANTOPON	Thermique	Rat	sous-cutanée	0,40	WOLFF et coll. (1940)
	Electrique	Rat	intra-péritonéale	0,50	D'AMOUR et coll. (1941)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,10	MERCIER et coll. (1952)
CODÉTHYLNE	Thermique	Souris	sous-cutanée	2,0	WOLFF et coll. (1944)
	Electrique	Rat	intra-péritonéale	5,0	D'AMOUR et coll. (1941)
	Mécanique	Chat	intra-musculaire	2,0	EDDY (1932 a)
DIHYDRONE	Thermique	Souris	sous-cutanée	6,0	OELKERS (1940)
	Electrique	Chien	sous-cutanée	1,5	KOLL et coll. (1938)
	Electrique	Chien	sous-cutanée	1,6	KIESSIG et coll. (1940)
HYDROCODONE	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,65 (1)	HAAS et coll. (1953)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	2,0 (1)	HAAS et coll. (1953)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	1,0	OELKERS (1940)
	Thermique	Cobaye	sous-cutanée	3,0	HILDEBRANDT (1934)
	?	Chat	?	0,5	TIFFENEAU (1935)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,08	FOSTER et coll. (1947)
PÉTHIDINE	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,17	HERR et coll. (1950)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,19	HAAS et coll. (1953)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,25	LESAGNOL et coll. (1950)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,33	SEREMBE et coll. (1953)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,37	OHLSOON (1953)
	Thermique	Souris	sous-cutanée	0,20	WOOLFE et coll. (1944)
	Thermique	Souris	sous-cutanée		

Electrique	Souris	sous-cutanée	1,00	HAAS et coll. (1953)
Electrique	Chien	sous-cutanée	0,10	KIESSIG et coll. (1940)
Electrique	Rat	?	0,20	DODDS et coll. (1945)
Mécanique	Souris	sous-cutanée	0,15	SCHAUMANN (1940 et 1952)
Mécanique	Souris	sous-cutanée	0,26	BIANCHI et coll. (1954)
Mécanique	Souris	intra-péritonéale	0,25	BIANCHI et coll. (1954)
MÉTHADONE				
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,21	HAAS et coll. (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,3	EDDY et coll. (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,4	HERR et coll. (1950)
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,6	OHLSSON (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,9	EDDY et coll. (1950)
Thermique	Souris	sous-cutanée	1,9	KRAUSHAAR (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	2,5	JACOB et coll. (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	5,0	SEREMBE et coll. (1953)
Thermique	Souris	sous-cutanée	0,4	EDDY et coll. (1953)
Thermique	Rat	orale	1,7	WINTER et coll. (1950)
Thermique	Rat	sous-cutanée	1,0 (2)	GREEN et coll. (1951)
Thermique	Rat	sous-cutanée	1,6 (3)	GREEN et coll. (1951)
Mécanique	Rat	sous-cutanée	1,6 (2)	GREEN et coll. (1951)
Mécanique	Rat	sous-cutanée	1,0 (3)	GREEN et coll. (1951)
Mécanique	Souris	sous-cutanée	2,28	BIANCHI et coll. (1954)
Mécanique	Souris	intra-péritonéale	1,77	BIANCHI et coll. (1954)
Electrique	Souris	sous-cutanée	1,25	SINGH-GREWAL (1952)
Electrique	Souris	sous-cutanée	1,8	HAAS et coll. (1953)

(1) La valeur du coefficient dépend du mode d'expression des résultats : l'auteur envisage dans un cas la moyenne des temps de réaction, dans l'autre le pourcentage d'animaux totalement analgésifiés.

(2) Rats âgés de 4 semaines et demie.

(3) Rats âgés de 14 semaines.

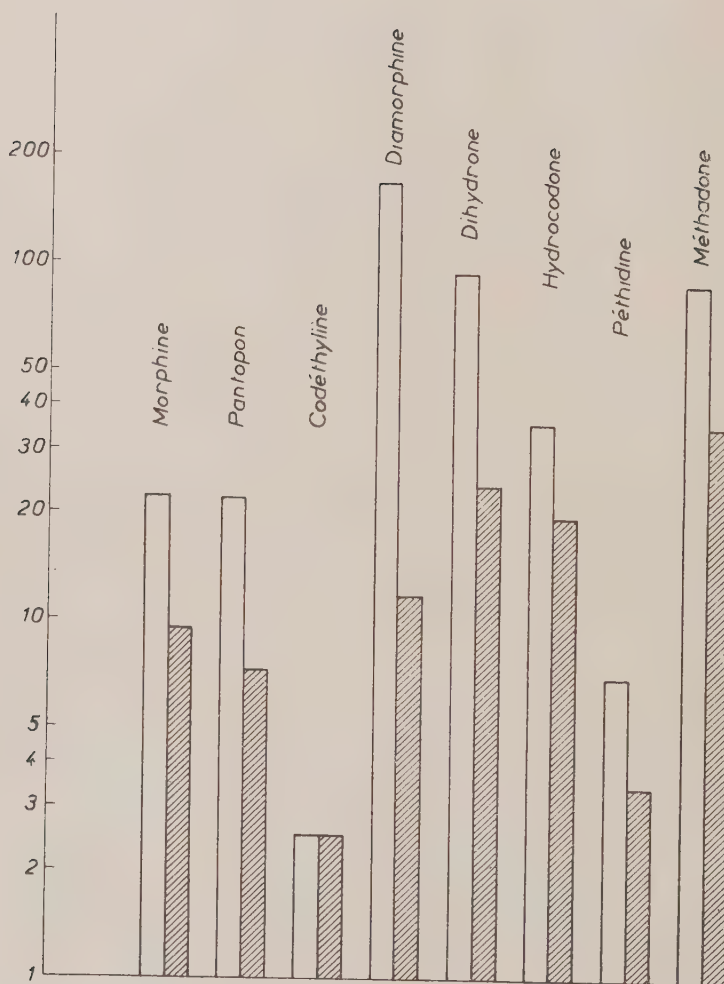


FIG. 19. — Activité relative des analgésiques étudiés, pour une analgésie de 62,5 %

de ces substances nécessite cependant des doses nettement supérieures par voie percutanée. Il est possible que le véhicule complexe utilisé ne soit pas le plus satisfaisant. Par ailleurs, on remarquera que le pantopon administré par voie percutanée présente une activité analgésique équivalente aux trois quarts environ de celle de la morphine, alors que ce mélange ne renferme que 50 % de l'alcaloïde principal de l'opium. On voit ainsi se confirmer, dans le cas de l'administration percutanée, un phénomène de potentialisation amplement constaté au cours d'introduction, par d'autres voies, des préparations d'opium dans l'organisme.

Les résultats fournis par l'hydrocodone et la méthadone sont à rapprocher car, pour chacune de ces substances, les doses actives par voie percutanée sont sensiblement doubles de celles qui produisent des effets identiques par voie sous-cutanée. D'autre part le pourcentage d'analgésie maximum est atteint dans le premier cas en un temps qui est seulement le double, ce qui permet d'envisager son administration par voie percutanée comme assez satisfaisante.

La péthidine présente les mêmes caractéristiques que les deux substances précédentes en ce qui concerne les doses actives. Mais par administration percutanée elle produit son effet maximum beaucoup plus tard que par voie sous-cutanée. Aussi son utilisation en application sur la peau nous semble-t-elle pleinement justifiée si l'on cherche à prolonger un effet par trop fugace.

Enfin l'administration percutanée de la dihydrone et de la diamorphine ne présente guère d'intérêt car elle nécessite l'emploi de doses trop importantes, surtout dans le cas de la diamorphine.

L'essentiel de nos résultats est schématisé par la *figure 19* dans laquelle l'activité analgésique de chaque substance, représentée par l'inverse des doses ayant donné un pourcentage d'analgésie de 62,5 est portée en ordonnée sur une échelle logarithmique ; les rectangles hachurés représentent l'activité par voie percutanée et les rectangles blancs l'activité par voie sous-cutanée. On remarque que pour la codéthyline, ces deux activités sont pratiquement confondues.

* *

A titre d'indication, nous donnons les activités relatives de chaque analgésique considérées par rapport à la morphine, tels que les citent divers auteurs. Le *tableau 22* précise pour chaque cas la nature du stimulus, l'espèce animale expérimentée, la voie d'administration de l'analgésique, son coefficient d'activité, enfin les références d'auteur et d'année. Ces résultats peuvent être comparés avec ceux des *tableaux 19* et *20*.

Un rapide examen de ce tableau permet de constater que les notions les plus contradictoires abondent dans la littérature. Ces différences tiennent essentiellement aux conditions expérimentales observées et de plus aux limites du test et au mode d'expression des résultats. Il y a lieu de souligner également l'influence de l'anion (RÉGNIER et LAMBIN, 1938) en ce qui concerne la durée du phénomène observé. Aussi l'activité d'un analgésique n'a de valeur significative que si l'on précise chacune de ces données avec la plus grande minutie.

CONCLUSION

Notre travail a pour objet l'étude de l'activité de divers analgésiques administrés par la voie percutanée à la Souris.

Dans la première partie, nous exposons l'essentiel de nos connaissances sur les analgésiques en général et sur les méthodes d'études pharmacodynamiques de ces substances.

La deuxième partie traite de la question de l'absorption cutanée des médicaments et des résultats expérimentaux acquis dans ce domaine au cours des dernières années.

La troisième partie concerne nos travaux personnels. Après avoir décrit la technique employée et précisé les conditions expérimentales qui s'imposent, nous exposons l'ensemble de nos résultats.

Ces résultats peuvent être résumés de la manière suivante : appliqués sur la peau intacte de l'animal dans un véhicule constitué par un solvant pénétrant, le para-cymène, les analgésiques morphiniques : morphine, alcaloïdes totaux de l'opium (pantopon), codéthyline, diammorphine, dihydrone, hydrocodone, et les succédanés de synthèse, péthidine et méthadone exercent un effet analgésique très net, mais généralement moins intense que celui qu'ils provoquent par la voie sous-cutanée ; les rapports d'activité varient de 0,06 à 0,62. La codéthyline seule se montre aussi active par les deux voies.

Par contre, l'effet produit par la voie percutanée est, en général, plus prolongé que par la voie sous-cutanée, le rapport des durées de la phase ascendante de l'action variant de 1,6 à 4,9, sauf pour la morphine et le pantopon qui agissent à peu près pendant le même temps par les deux voies.

L'ordre dans lequel se rangent les substances étudiées d'après leur effet analgésique est différent suivant la voie utilisée, comme il est indiqué ci-après :

VOIE PERCUTANÉE

Méthadone > Dihydrone > Hydrocodone > Diamorphine >
Morphine > Pantopon > Péthidine > Codéthyline

VOIE SOUS-CUTANÉE

Diamorphine > Dihydrone > Méthadone > Hydrocodone >
Morphine > Pantopon > Péthidine > Codéthyline

On constate donc que, au moins pour les quatre premières substances, l'activité pharmacodynamique est influencée par les conditions de la pénétration dans l'organisme vivant.

Au terme de cet exposé, nous pouvons énoncer comme conclusion générale que les analgésiques morphiniques parviennent à franchir la barrière cutanée lorsqu'ils sont dissous dans un véhicule doué d'un fort pouvoir pénétrant comme le para-cymène. Ce mode d'administration, utilisé pour d'autres substances, présente ici un intérêt particulier ; on y retrouve les avantages connus des méthodes parentérales en général ; le médicament est introduit dans la circulation en évitant les divers barrages qu'il rencontre au cours de l'absorption digestive ; il échappe en particulier au contrôle hépatique, ce qui lui assure une plus grande activité. De plus, par suite d'une diffusion progressive au niveau des couches épidermiques, il agit moins brutalement et, en corollaire, sa résorption est ralentie. On assiste ainsi à une sorte de répartition de l'effet analgésique dans le temps, la peau se montrant capable de freiner puis de prolonger l'activité de la substance administrée : nos constatations à ce sujet sont probantes, notamment dans le cas de la codéthyline. Enfin l'administration par la peau s'effectue sans traumatisme et l'on conçoit l'intérêt pratique que peut présenter cette voie d'introduction pour des malades chroniques chez lesquels la répétition d'injections sous-cutanées n'est souhaitable en aucune manière.

Pour ces diverses raisons, il nous paraît légitime de voir un jour ces constatations expérimentales confirmées par des applications thérapeutiques.

L'expérimentation à laquelle nous nous sommes livré ne prétend pas être complète. La recherche d'un véhicule adapté à chaque analgésique permettrait sans doute d'obtenir des résultats plus satisfaisants. D'autre part l'étude de la liposolubilité de ces substances et des coefficients de partage huile/eau pourrait expliquer les différences constatées dans les intensités respectives de pénétration percutanée. Tels sont, parmi tant d'autres, les thèmes de recherche dont nous souhaitons la réalisation, comme suite aux investigations dont nous avons apporté les résultats dans le présent travail.

Paris, le 20 janvier 1958

Vu, le Doyen : RENÉ FABRE

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
JEAN SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMI (E.) et MARAZZI (E.), 1956. — *Arch. int. Pharmacod.*, 107, 322.
- ADRIAN (E.D.), 1943. — *The Lancet*, 245, 33.
- ALAJOUANINE (T.), 1957. — La douleur et les douleurs. Paris.
- ALBERTY (J.), 1949. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 208, 41.
- ALRUTZ (S.), 1897. — *Skand. Arch. Physiol.*, 7, 321.
- AMOUR (F.E. d') et SMITH (D.L.), 1941. — *J. Pharmacol.*, 72, 74.
- ANDREWS (H.L.) et WORKMANN (W.), 1941. — *J. Pharmacol.*, 73, 99.
- ANGIBEAUD (P.), BUCHEL (L.) et LÉVY (J.), 1956. — *Anesth. et Analg.*, 13, 848.
- BALOGH, 1876. — *Arch. Derm. Syph. Wien*, 260.
- BATTERMAN (R.C.) et HIMMELSBACH (C.K.), 1943. — *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 222.
- BAUDOIN (A.), 1938. — *Anesth. et Analg.*, 4, 149.
- BAUDOIN (A.), 1951. — *Actual. Pharmacol.*, 3^e série, 183.
- BECKETT (A.H.), 1952. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 425.
- BEECHER (H.K.), 1957. — *Physiol. Revs.*, 9, 59.
- BENSON (W.M.), CUNNINGHAM (D.) et HARDY (J.D.), 1956. — *XX^e Congrès Inter. Physiol.* (Résum. Comm.), p. 83.
- BERNHEIM (F.) et BERNHEIM (M.L.C.), 1936. — *J. Pharmacol.*, 57, 427.
- BIANCHI (C.) et FRANCESCHINI (J.), 1954. — *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 280.
- BOCKMUHL et EHRHART, 1948. — *Liebigs Ann.*, 561, 52.
- BOISSIER (J.R.), DUMONT (C.) et MALEN (C.), 1956. — *Anesth. et Analg.*, 13, 569.
- BONNYCASTLE (D.D.) et LEONARD (C.S.), 1950. — *J. Pharmacol.*, 100, 141.
- BONNYCASTLE (D.D.) et MOLLAND (J.), 1948. — *Fed. Proc.*, 7, 206.
- BOREUS (L.O.) et SANDBERG (F.), 1953. — *Acta Physiol. Scand.*, 28, 6.
- BOREUS (L.O.) et SANDBERG (F.), 1955. — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 11/2, 198.
- BRODIE (D.C.), WAY (E.L.) et SMITH (G.C. Jr), 1952. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 41, 48.
- BUCHEL (L.) et LÉVY (J.), 1949. — *Anesth. et Analg.*, 6, 258.
- BURN (J.H.), 1950. — *Biological standardisation*, 2^e édition, Oxford, Univ. Press. (London).
- CANNON (W.B.), 1929. — *Bodily Changes in pain, hunger, fear, rage*. 2^e édition (New York).

- CANNON (W.B.) et CARASCO-FORMIGIERA (R.), 1922. — *Amer. J. Physiol.*, 61, 215.
CANNON (W.B.), LINTON (J.R.) et LINTON (R.R.), 1924. — *Amer. J. Physiol.*, 71, 153.
CARRON (M.), TABART (J.) et JULLIEN (M.), 1952. — *Thérapie*, 7, 27.
CHAPMANN (W.P.) et JONES (C.M.), 1944. — *J. Clin. Invest.*, 23, 81.
CHEN (J.Y.P.) et BECKMAN (H.), 1951. — *Science*, 113, 631.
CHRISTIE (R.V.), 1943. — *The Lancet*, 244, 294.
COOK (H.F.), 1952. — *Bull. Appl. Physiol.*, 3, 1.
CORDIER (G.J.), LESPAGNOL (A.) et MERCIER (F.), 1950. — *Presse Méd.*, 58, 1502.
CZETSCH-LINDENWALD (H.V.), 1943. — *Pharm. Ind.*, 10, 29.

DAVID (N.A.) et SEMLER (H.J.), 1952. — *Fed. Proc.*, 11, 335.
DAVIES (L.), RAVENTOS (J.) et WALPOLE (A.L.), 1946. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 255.
DODDS (E.C.), LAWSON (W.), SIMPSON (S.A.) et WILLIAMS (P.C.), 1945. — *J. Physiol. (London)*, 104, 47.

EAGLE (E.) et CARLSON (A.J.), 1950. — *J. Pharmacol.*, 99, 450.
ECKSTEIN (H.C.) et WHILE (U.J.), 1926. — *J. Biol. Chem.*, 69, 181.
EDDY (N.B.), 1928. — *J. Pharmacol.*, 33, 43.
EDDY (N.B.), 1932 a. — *J. Pharmacol.*, 45, 339.
EDDY (N.B.), 1932 b. — *J. Pharmacol.*, 45, 361.
EDDY (N.B.), FÜHRMEISTER-TOUCHBERRY (C.) et LIEBERMANN (J.E.), 1950. — *J. Pharmacol.*, 98, 121.
EDDY (N.B.) et HOWES (H.A.), 1935. — *J. Pharmacol.*, 53, 430.
EDDY (N.B.) et LEIMBACH (D.), 1953. — *J. Pharmacol.*, 107, 385.
EISLEB et SCHAUMANN, 1939. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 65, 967.
ELLIOTT (H.W.), CHANG (F.N.H.), ABDOU (I.A.) et ANDERSON (H.H.), 1949. — *J. Pharmacol.*, 95, 494.
ENGMAN (M.F.) et KOOYMAN (D.J.), 1934. — *Arch. Dermat. Syph.*, 29, 12.
ERCOLI (N.) et LEWIS (M.N.), 1945. — *J. Pharmacol.*, 84, 301.

FAVARGER (H.), 1940. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 64, 427.
FELLOWS (E.J.) et ULLYOT (G.E.), 1948. — *J. Am. Chem. Soc.*, 17.
FENDER (F.A.), 1939. — *Science*, 89, 491.
FICHTENBERGER (D.G.), 1946. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, 282.
FLEISCH (A.) et DOLIVO (M.), 1953. — *Helv. Physiol. Pharm. Acta*, 11, 305.
FOSTER (R.H.K.) et CARMAN (A.J.), 1947. — *J. Pharmacol.*, 91, 195.
FOURNEAU, 1938. — *Chimie et Industrie*, 39, 1043.
FREUND et SPEYER, 1916. — *J. Prakt. Chem.*, 94, 136.
FRIEND (F.J.) et HARRIS (S.C.), 1948. — *J. Pharmacol.*, 93, 161.
FROMMEL (E.), 1951. — *Actual. Pharmacol.*, 3^e série, 157.

- GASPARRI (F.), 1935. — *Giorn. Ital. Anest. Analg.*, 3, 437.
- GIBSON (R.D.), MIYA (T.S.) et EDWARDS (L.D.), 1955. — *J. Am. Pharm. Ass.*, 44, 605.
- GIRARD (P.), 1919. — *C.R. Ac. Sci.*, 168, 1335.
- GIROUD (A.) et BULLIARD (H.), 1935. — *Arch. Anat. Micr.*, 31, 271.
- GIROUD (A.), BULLIARD (H.) et LEBLOND (C.P.), 1934. — *Bull. Histol. Tech. Micr.*, 11, 129.
- GOETZL (F.R.), BURRILL (D.Y.) et IVY (A.C.), 1943. — *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. School*, 17, 280.
- GOETZL (F.R.), BURRILL (D.Y.) et IVY (A.C.), 1944. — *J. Pharmacol.*, 82, 110.
- GOLDSCHIEDER (A.), 1884. — *Wschr. Prakt. Derm.*, 3, 283.
- GORDON (G.) et WHITTERIDGE (D.), 1943. — *The Lancet*, 245, 700.
- GREEN (A.F.), YOUNG (P.D.) et GODFREY (E.J.), 1951. — *Brit. J. Pharmacol.*, 6, 572.
- GREGG (E.C. Jr), 1951-1952. — *J. Appl. Physiol.*, 4, 351.
- GROSS (F.), 1947. — *Helv. Physiol. Pharm. Acta*, 5, 31.
- GROSS (E.G.), HOLLAND (H.), CARTER (H.R.) et CHRISTENSEN (E.M.), 1948. — *Anesthesiology*, 9, 459.
- GUILLOT (M.), 1954. — *J. Physiol. (Paris)*, 46, 31.
- HAAS (H.), HOHAGEN (E.) et KOLLMANNSPERGER (G.), 1953. — *Arzneimittel-Forsch.*, 3, 238.
- HADGRAFT (J.W.) et SOMERS (G.F.), 1956. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 8, 625.
- HAFFNER (F.), 1929. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 55, 731.
- HARDY (J.D.), GOODELL (H.) et WOLFF (H.G.), 1951. — *Science*, 114, 149.
- HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et GOODELL (H.), 1940. — *J. Clin. Invest.*, 19, 649.
- HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et GOODELL (H.), 1943. — *Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 23, 1.
- HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et GOODELL (H.), 1944. — *Med. Physics.*, 1, 901.
- HARRY (R.G.), 1941. — *Brit. J. Derm. Syph.*, 53, 65.
- HAUCK (A.) et NEVERT (H.), 1937. — *Pflüg. Arch.*, 238, 574.
- HAZARD (R.), 1944. — *Presse Méd.*, 14, 219.
- HAZARD (R.), 1950. — *Journées Thérapeutiques de Paris*, 17 et 18 octobre.
- HEDIGER (S.), 1928. — *Klin. Wschr.*, 7, 1553.
- HELMHOLTZ (H.), 1851. — *Poggendorfs Ann. Phys. Chem.*, 83, 505.
- HENAEGE-OGILVIE et coll., 1950. — *Pain and its Problems. The Practitioner*, London.
- HERR (F.) et PORSZASZ (J.), 1950. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 210, 289.
- HESSE (E.), ROESLER (G.) et BUHLER (F.), 1930. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 158, 247.
- HILDEBRANDT (F.), 1934. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 174, 405.
- HOUDE (R.W.) et WIKLER (R.), 1951. — *J. Pharmacol.*, 103, 236.

- HOUSSAY (B.A.) et MOLINELLI (E.A.), 1925 a. — *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 6, 102.
HOUSSAY (B.A.) et MOLINELLI (E.A.), 1925 b. — *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 6, 606.
- IPSEN (J. Jr), 1949. — *Acta Pharm. Toxic.*, 5, 321.
- IRWIN (S.), HOUDE (R.W.), BENNETT (D.R.), HENDERSHOT (L.C.) et SEEVERS (M.H.), 1951. — *J. Pharmacol.*, 101, 132.
- IVY (A.C.), BURRILL (D.Y.) et GOETZL (F.R.), 1943. — *Quart. Bull. Northwest Univ. Med. School*, 17, 280.
- IVY (A.C.), GOETZL (F.R.), HARRIS (S.C.) et BURRILL (D.Y.), 1944. — *Quart. Bull. Northwest Univ. Med. School*, 18, 298.
- JACKSON (H.), 1952. — *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 196.
- JACOB (J.), 1954. — *Actual. Pharm.*, 7, 127.
- JACOB (J.) et GRASSI-GIALDRONI (G.), 1953. — *Experientia*, 9, 264.
- JACOB (J.) et SZERB (J.), 1952. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 90, 301.
- JONES (C.M.) et CHAPMAN (W.P.), 1944. — *Arch. Int. Med.*, 73, 322.
- JONGH (D.K. de) et KNOPPERS (A.Th.), 1952. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 90, 466.
- KEELE (C.A.), 1952. — *The Analyst.*, 77, 111.
- KIESSIG (H.J.) et ORZECOWSKI (G.), 1940. — *Schmerz, Narkose, Anaesth.*, 13, 49.
- KIESSIG (H.J.) et ORZECOWSKI (G.), 1941. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 197, 391.
- KNOWLTON (G.C.) et GROSS (E.G.), 1943. — *J. Pharmacol.*, 78, 93.
- KOLL (W.) et FLEISCHMANN (G.), 1941. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 198, 390.
- KOLL (W.) et REFFERT (H.), 1938. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 190, 687.
- KRAUSHAAR (A.), 1953. — *Arzn. Forsch.*, 3, 247.
- KRUEGER (H.), EDDY (N.B.) et SUMWALT (M.), 1941. — *United States Treasury department Publics health reports*, suppl. n° 165, part. I.
- KVORNING (S.A.), 1949. — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 5, 383.
- KVORNING (S.A.), 1950. — *Acta Pharmacol Toxicol.*, 6, 12 et 20.
- KWIATKOWSKI (H.K.), 1943. — *J. Physiol.*, 102, 32.
- LANIER (L.H.), 1943. — *Science, N.Y.*, 97, 49.
- LASSAR (O.), 1879. — *Virchows Arch.*, 157.
- LAZAREW (N.W.), BRUSILOWSKAJA (A.J.), LAWROW (J.N.) et LIPSCHITZ (J.B.), 1931. — *Arch. Hyg.*, 106, 112.
- LERICHE (R.), 1937. — *Anesth. et Analg.*, 3, 3.
- LERICHE (R.), 1953. — *Progrès médical*, février.
- LEROUX, 1914. — *Thèse Agrég. Pharmacie Paris*.
- LESPAGNOL (A.), MERCIER (F.), BERTRAND (J.) et MERCIER (J.), 1950. — *Ann. pharm. franç.*, 8, 241.
- LEVIN (O.L.) et SILVERS (S.H.), 1932. — *Arch. Derm. Syph.*, 25, 825.

- LÉVY (J.) et FICHTEBERG (D.), 1950. — *Journées thérapeutiques de Paris*, 17 et 18 octobre.
- LITCHFIELD (J.T. Jr) et WILCOXON (F.), 1949. — *J. Pharmacol.*, 96, 99.
- LITCHFIELD (J.T. Jr) et WILCOXON (F.), 1953. — *J. Pharmacol.*, 108, 18.
- LUSTIG et PERUTZ, 1930. — *Arch. Derm. Syph. Wien.*, 162, 129.
- MAC DONALD (A.D.), WOOLFE (G.), BERGEL (F.), MORRISON (A.L.) et RINDER-KNECHT (H.), 1946. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 4.
- MACHT (D.I.), 1935. — *C.R. Soc. Biol.*, 120, 286.
- MACHT (D.I.), 1938. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 58, 1.
- MACHT (D.I.), HERMAN (N.B.) et LEVY (Ch.S.), 1916 a. — *J. Pharmacol.*, 8, 1.
- MACHT (D.I.), JOHNSON (S.L.) et BOLLINGER (H.J.), 1916 b. — *J. Pharmacol.*, 8, 451.
- MACHT (D.I.) et MACHT (M.B.), 1940. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 29, 193.
- MACKENNA (R.M.B.), WHEATLEY (V.R.) et WORMALL (A.), 1950. — *J. Invest. Derm.*, 15, 33.
- MARTIN (E.G.), 1908. — *Amer. J. Physiol.*, 22, 116.
- MERCIER (F.), 1956. — Etude de l'accoutumance chez l'animal. *Journ. pharm. franç.*
- MERCIER (F.), DETRIE (J.) et MARINACCE (P.), 1952. — *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, 1, 35.
- MERCIER (F.) et ETZENSBERGER (P.), 1954. — *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 14, 216.
- MERCIER (F.) et MARINACCE (P.), 1952. — *C.R. Soc. Biol.*, 146, 473.
- MERCIER (F.), MARINACCE (P.) et RICHAUD (L.), 1952. — *C.R. Soc. Biol.*, 146, 1757.
- MERCIER (F.) et MERCIER (J.), 1950. — *Anesth. et Analg.*, 7, 547.
- MILLER (L.C.), 1948. — *Annals of the N.Y. Ac. Sc.*, 51, 34.
- MILLER (J.W.) et ELLIOTT (H.W.), 1955. — *J. Pharmacol.*, 113, 283.
- MILLER (J.W.), GEORGE (R.), ELLIOTT (H.W.), SUNG (C.Y.) et WAY (E.L.), 1955. — *J. Pharmacol.*, 114, 43.
- MOLITOR (H.) et LATVEN (A.), 1937. — *Current Researches in Anesth. and Analg.*, 16, 127.
- MORHARDT (P.E.), 1951. — *Presse méd.*, 59, 105.
- MOUKHTAR (A.), 1909. — *C.R. Soc. Biol.*, 66, 187.
- NEUMANN (J.), 1871. — *Wien. med. Wschr.*, 1209.
- NICKERSON (M.) et GOODMAN (L.A.), 1947. — *Fed. Proc.*, 6, 360.
- OELKERS (H.A.), 1940. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 194, 296.
- OHLSSON (L.), 1953. — *Acta Pharm. et Toxicol.*, 9, 322.
- OPPEL (T.W.) et HARDY (J.D.), 1937. — *J. Clin. Invest.*, 16, 517.
- PAFFRATH (H.), 1934. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 174, 143.
- PARISOT (L.), 1863. — *C.R. Ac. Sci.*, 57, 373.

- PERCIVAL (G.H.), 1957. — *Pharm. J.*, 178, 4862.
- PFEIFFER (C.C.), SONNENSCHN (R.R.), GLASSMANN (L.), JENNEY (E.H.) et BOGOLUB (S.), 1948. — *Annals N.Y. Ac. Sci.*, 51, 21.
- POHLE (K.) et DITTRICH (P.), 1931. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 162, 716.
- PUHARICH (V.) et GOETZL (F.R.), 1947. — *Permanent Found Med. Bull.*, 5, 19.
- RÉGNIER (J.) et LAMBIN (S.), 1938. — *Anesth. et Analg.*, 4, 236.
- ROHRIG (A.), 1876. — *Die Physiologie der Haut*. Berlin (A. Hirschwald).
- ROSENTHAL (S.R.) et MINARD (D.), 1939. — *J. exp. Med.*, 70, 415.
- ROSENTHAL (S.R.), MINARD (D.) et LAMBERT (E.), 1943. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 52, 317.
- ROTHMAN (S.), 1929. — *Handbuch der normalen und pathologischen. Physiologie*, 4, 107 et suppléments 1932, 18, 85.
- ROTHMAN (S.), 1934. — *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*. 2nd Edition. Suppl. vol. 2, 157.
- ROTHMAN (S.), 1943. — *J. Lab. clin. Med.*, 28, 1305.
- RUCKSTUHL (K.), 1939. — *Conférence*, Berne.
- SAHL, 1909. — *Therap. Monat.*, 23, 1.
- SCHADE (H.) et MARCHIONINI, 1928. — *Arch. Derm. Syph. Wien.*, 154, 690.
- SCHAUMANN (O.), 1940. — *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 196, 109.
- SCHAUMANN (O.), 1949. — *Die Pharmazie*, 364.
- SCHAUMANN (O.), 1952. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 216, 48.
- SCHUMACHER (G.A.), GOODELL (H.), HARDY (J.D.) et WOLFF (H.G.), 1940. — *Science*, 92, 110.
- SCHWARTZ (A.M.), SARA (W.K.) et LASZLO (D.), 1950. — *Science*, 111, 310.
- SCOUTTETEN (H.), 1866. — *C.R. Ac. Sci.*, 62, 1317.
- SEREMBE (M.) et VISENTI (P.), 1953. — *Arch. ital. Sci. farmacol.*, 3, 185.
- SHARLIT (H.) et SCHEER (M.), 1923. — *Arch. Derm. and Syph.*, 7, 592.
- SINGH-GREWAL (R.), 1952. — *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 433.
- SIVADJIAN (J.), 1934. — *C.R. Ac. Sci.*, 199, 884.
- SIVADJIAN (J.), 1935. — *Arch. Int. Pharmacol.*, 52, 142.
- SIVADJIAN (J.), 1937. — *Anesth. et Analg.*, 3, 330.
- SKAUE (D.M.), CYR (G.N.), CHRISTIAN (J.E.) et LEE (C.O.), 1949. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 38, 618.
- SLAUGHTER (D.) et MUNSELL (D.W.), 1950. — *J. Pharmacol.*, 65, 104.
- SLAUGHTER (D.), PARSONS (J.C.) et MUNAL (H.D.), 1940. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 115, 2058.
- SLAUGHTER (D.) et WRIGHT (F.T.), 1944. — *Curr. res. Anesth. Analg.*, 23, 115.
- SMITH (D.L.) et AMOUR (M.C. d') et AMOUR (F.E. d'), 1943. — *J. Pharmacol.*, 77, 184.

- SOBIERANSKI (W.), 1893. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 31, 329.
- SONNE (C.), 1921. — *Acta med. scand.*, 54, 350.
- STARKENSTEIN (E.), 1932. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 165, 325.
- STEJSKAL (K.), 1927. — *Wien. med. Wschr.*, 1359.
- STRAUB (W.), 1911. — *Deutsch med. Woch.*, 1462.
- SZERB (J.C.) et JACOB (J.), 1951. — *Experientia*, 7, 466.
- THORP (R.H.), 1946. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 113.
- THORP (R.H.), 1949. — *Brit. J. Pharmacol.*, 4, 98.
- THORP (R.H.), WALTON et OFNER, 1947. — *Nature*, 160, 605.
- THUILLIER (J.), 1955. — *C.R. Soc. Biol.*, 149, 1883.
- TIFFENEAU (M.), 1935. — *Paris Médical*, 97, 53.
- TOFT (H.I.), 1945. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 70, 370.
- UNNA (P.G.) et GOLODETZ (L.), 1909. — *Biochem. Z.*, 20, 469.
- VALDIGUIÉ (P.) et MESTRE (A.), 1944. — *Ann. biol. Clin.*, 2, 11.
- VALETTE (G.), 1945. — *C.R. Soc. Biol.*, 139, 904.
- VALETTE (G.), 1954. — *J. Physiol. (Paris)*, 46, 51.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.), 1947. — *J. Physiol. (Paris)*, 39, 137.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.), 1950. — *C.R. Soc. Biol.*, 144, 825.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.), 1951. — *J. Physiol. (Paris)*, 43, 41.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.), 1952. — *Thérapie*, 7, 139.
- VALETTE (G.) et CAVIER (R.), 1954. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 97, 232.
- VALETTE (G.), CAVIER (R.) et SAVEL (J.), 1954. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 97, 241.
- VALETTE (G.), CAVIER (R.), TRUHAUT (R.) et RUCARD (G.), 1956. — *Hommage au Doyen R. Fabre*. 1 vol., Sedes, Paris, p. 430.
- VALETTE (G.) et HUERRE (M.), 1957. — *Ann. Pharm. franç.* (sous presse). (Séance du 23 octobre, Ac. Pharm.)
- VOGEL (G.), 1899. — *Virchows Arch.*, 156, 566.
- VOGT (M.), 1954. — *J. Physiol. (London)*, 123, 451.
- WARNER (L.H.), 1932. — *J. Gen. Psychol.*, 41, 57.
- WATTS (D.T.), 1951. — *J. Pharmacol.*, 102, 269.
- WHYTE (H.M.), 1951. — *Clinical science*, 10, 333.
- WINDER (C.V.), PFEIFFER (C.C.) et MAISON (G.L.), 1946. — *Arch. Int. Pharmacod.*, 72, 328.
- WINTER (C.A.) et FLATAKER (L.), 1950. — *J. Pharmacol.*, 98, 305.
- WINTERNITZ (R.), 1891. — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 28, 405.
- WOLFF (H.G.) et HARDY (J.D.), 1947. — *Physiol. Revs.*, 27, 167.
- WOLFF (H.G.), HARDY (J.D.) et GOODELL (H.), 1940. — *J. of Clin. Invest.*, 19, 659.
- WOOLFE (G.) et MAC DONALD (A.D.), 1944. — *J. Pharmacol.*, 80, 300.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
------------------------	----

PREMIERE PARTIE

La douleur et les analgésiques

HISTORIQUE	21
Chapitre I. — LA DOULEUR	23
Chapitre II. — L'ANALGÉSIE	26
I. — Principe de l'analgésie	26
II. — Mode d'action des analgésiques	28
Chapitre III. — MÉTHODES PHARMACOLOGIQUES D'ÉTUDE DES ANALGÉSQUES . .	31
Section I. — Généralités	31
A) <i>Principe de l'étude expérimentale des analgésiques</i>	31
B) <i>Conditions à réaliser pour la mise en œuvre des méthodes algésimétriques</i>	32
Section II. — Techniques pharmacologiques d'étude des analgésiques . .	36
A) <i>Méthodes thermiques</i>	36
B) <i>Méthodes électriques</i>	41
C) <i>Méthodes mécaniques</i>	43
D) <i>Méthodes chimiques</i>	45
E) <i>Méthodes utilisant d'autres modes de stimulation</i>	45
F) <i>Comparaison de ces méthodes</i>	46

DEUXIEME PARTIE

La pénétration percutanée des médicaments

Chapitre I. — LA PEAU	51
I. — Structure histologique de la peau	51
II. — Structure physico-chimique de la peau	52

Chapitre II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ABSORPTION CUTANÉE	54
I. — Méthodes d'étude	54
II. — Expérimentation	55

TROISIÈME PARTIE

Travaux personnels

Chapitre I. — TECHNIQUE DE D'AMOUR ET SMITH APPLIQUÉE A LA SOURIS ..	62
I. — Rappel du principe et intérêt de la méthode	62
II. — Description de l'appareil	63
III. — Conditions d'expérimentation	64
A) <i>Choix des animaux</i>	64
B) <i>Nombre et fréquence des expositions</i>	64
C) <i>Conditions extérieures</i>	64
IV. — Technique	65
V. — Expression des résultats	66
A) <i>Valeurs caractéristiques</i>	66
B) <i>Courbe action-temps</i>	68
C) <i>Courbe action-dose</i>	69
Chapitre II. — ADMINISTRATION DES ANALGÉSQUES PAR VOIE PERCUTANÉE ..	72
Chapitre III. — ADMINISTRATION DES ANALGÉSQUES PAR VOIE SOUS-CUTANÉE.	88
Chapitre IV. — COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS	104
CONCLUSION	115
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	117

IMPRIMERIE
R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
